

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



COMMUNICATIONS DE SEPTEMBRE ET
SÉANCE DU 11 OCTOBRE 1945

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 10 fois par an, 3 semaines après chaque séance qui a lieu le 2^e mercredi du mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France, Colonies, 170 fr.; Etranger, 220 fr.
Prix du Numéro : 45 fr.

SOMMAIRE DES NUMÉROS 9-10

COMMUNICATIONS DU MOIS DE SEPTEMBRE ET SÉANCE DU 11 OCTOBRE

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE	245
Information	246
COMMUNICATIONS et MÉMOIRES	
CHORINE (V.). — Traitement des lésions oculaires de la lèpre	255
DAO VAN TY. — Sur la biologie d' <i>Armigeres obturbans</i> (Walker)	304
DESCHIENS (R.) et LAMY (L.). — Données expérimentales et pratiques sur les propriétés anthelminthiques de la Phénothiazine (Thiodiphénylamine) et de ses dérivés	288
DOLLFUS (R.). — A propos du nom à donner à la filaire de l'onchocercose <i>onchocerca volvulus</i> et non pas <i>onchocercus volvulus</i>	310
GUILHON (J.). — Essais de traitement des oxyuridés par la thiodiphénylamide	279
LAUNOY (L.). — L'albuminurie de la trypanosomose expérimentale à <i>T. annamense</i> du lapin : action des agents trypanocides. II. Action de la synergie moranylthiomaline	275
LE GAC (P.) et BORJEIX (L.). — Premier cas de fièvre boutonneuse au Togo	247
LE GAC (P.), FOUBERT (A.) et AÏHONNOU (L.). — 81 cas de charbon humain observés en Haute Côte d'Ivoire. Résultats remarquables de la sulfamidothérapie	252
MALBRANT. — Conjonctivite rickettsienne du chien au Congo français	251
ROUBAUD (E.). — Influence du développement plasmodien sur la fécondité des moustiques hôtes	300
STEFANOPOULO (J.), CAUBET (P.) et DUVOLON (Mlle S.). — Méningoencéphalite à <i>Trypanosoma gambiense</i> (souche neurotrope) observée chez le lapin	271
TISSEUIL (J.). — Troubles de la vue et onchocercose cutanée au Sénégal	311
SOMMAIRE DES PÉRIODIQUES DE PATHOLOGIE EXOTIQUE	IX
Erratum	246

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

COMMUNICATIONS DE SEPTEMBRE ET SÉANCE DU 11 OCTOBRE 1945

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE (*)

COMMUNICATIONS DE SEPTEMBRE ET
SÉANCE DU 11 OCTOBRE 1945

PRÉSIDENTE DE M. E. ROUBAUD

BOURGAIN (M.). Sur la conservation du pouvoir infectant des broyats « d'organes réfrigérés ou en putréfaction » de cobayes infectés expérimentalement de récurrente à *Spirochæta persica* (Dschunkowsky 1912). — GALLUT (J.). Sur la détermination du vibron cholérique, production d'acétylméthylcarbinol. — GAUDUCHEAU (A.). Projet d'une expérience réalisant les conditions de la vie à l'origine de l'intelligence. — LAUNOY (L.) et LACODSKY (H.). Nouvelle contribution à l'étude de l'action préventive de la diamino-diphénoxypentane sur certaines infections à *Trypanosoma*

(*) Les mesures de contingentement du papier de presse et l'importance des travaux que nous recevons nous mettent dans l'obligation de différer l'impression de certaines communications et de certains mémoires. Ces communications ou ces mémoires seront publiés dans les numéros à venir des Bulletins dans l'ordre où ils auront été reçus. Afin d'assurer une prise de date aux travaux ainsi reportés, ceux-ci sont mentionnés dans cette rubrique relative à l'ordre du jour des séances.

du rat et du lapin. — NICOLLE (P.) et LWOFF (Mme M.). Recherches sur la nutrition des Réduvidés hémophages. V. Alimentation de *Triatoma infestans* Klug à l'aide de sérum vitaminé. Importance de l'acide pantothénique. — ROUX (A. H.) et MERCIER (C.). Sur cinq cas de peste pulmonaire primitive dont trois suivis de guérison. — TISSEUIL (J.). Au sujet de ma classification des formes de lèpre en lèpre cutanée et lèpre tuberculoïde.

INFORMATION

En raison de l'augmentation des tarifs d'impression, l'attribution, à titre gracieux, de tirages à part de communications et de mémoires parus dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* est suspendue.

ERRATUM

Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, nos 3-4, 1945, t. XXXVIII, Communication R. DOLLFUS et C. DESPORTES : Sur *Porrocæcum pastinacæ* (Rudolphi). Inconstance et variabilité de cæcum intestinal. Page 96 : interversion des figures 2 et 3.

COMMUNICATIONS ET MÉMOIRES

PREMIER CAS DE FIÈVRE BOUTONNEUSE AU TOGO

Par P. LE GAC et L. BORJEIX (*)

Les cas de fièvre boutonneuse observés sur la Côte Occidentale d'Afrique sont encore peu nombreux. C'est à FONTOURA DE SEGUEIRA que revient le mérite d'avoir signalé pour la première fois l'existence de cette affection sur la Côte Africaine. Il s'agit d'ailleurs de son auto-observation de fièvre boutonneuse contractée en 1936 en Guinée Portugaise.

L'année suivante, 1937, BLANC, GOIRAN et BALTHAZARD avaient l'occasion d'en observer deux cas à Conakry (Guinée Française).

Enfin quelques mois plus tard, PELTIER, CARRIÈRE, JONCHÈRE et ARQUIÉ signalaient le premier cas de fièvre boutonneuse observé au Sénégal. C'est un cas semblable que nous publions aujourd'hui pour le Togo.

I. — Observation clinique.

Le 29 mars 1943, l'un de nous est appelé au chevet d'un commerçant M. B... alité avec une température élevée survenue brusquement au cours de la nuit.

Le malade très abattu parle avec difficulté et raconte que 3 jours auparavant à Accra (Gold-Coast) il a pris froid à la sortie du théâtre. Dans la nuit du 28 au 29 mars il est pris de frissons avec dyspnée et sueurs profuses. Sa température est de 39°5. A l'examen la dyspnée est intense, les ailes du nez sont pincées, les lèvres cyanosées, enfin cette dyspnée s'accompagne d'une petite toux quinteuse.

Le malade signale d'autre part l'existence d'une photophobie très marquée avec céphalée frontale et sus-orbitaire, et se plaint d'arthralgies et de myalgies particulièrement douloureuses au niveau des lombes, où elles réalisent un véritable « coup de barre ».

Au point de vue état général, M. B... est adynamique et tout à fait indifférent à ce qui l'entoure.

Devant ce tableau clinique le diagnostic s'oriente vers une affection pleuro-pulmonaire.

L'auscultation du poumon montre un engouement du sommet droit avec quelques signes congestifs aux deux bases.

(*) Séance du 14 février 1945.

Le cœur est mou, légèrement arythmique. La tension artérielle mesurée à l'appareil de VAQUEZ-LAUBRY donne les résultats suivants : Mx 10.5, Mn 6.

L'examen du tube digestif indique un état saburral marqué avec constipation, haleine fétide, langue blanche. Il n'existe ni nausées, ni vomissements.

Le foie et la rate présentent des dimensions normales.

Les urines sont rares, foncées. En voici l'analyse :

Albumine.	traces
Sucre	0
Urée	30 g. 0/00
Chlorures.	1 g. 90
Pigments biliaires	0
Sels biliaires.	réaction de HAY positive

qui traduit une légère atteinte rénale avec albuminurie minime sans cylindrurie, mais avec rétention chlorurée.

L'examen du système nerveux montre une abolition des réflexes rotuliens et achilléens.

Dans la soirée la température atteint 40°6. Le malade est prostré. Tous les signes fonctionnels observés le matin persistent. On note en sus une congestion des conjonctives et un érythème du voile du palais.

Un examen du sang est pratiqué. La recherche des hématozoaires se montre négative. La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	76 0/0
Polynucléaires éosinophiles	4 »
Lymphocytes	10 »
Moyens mononucléaires	7 »
Grands mononucléaires	3 »

La numération leucocytaire montre l'existence d'une leucocytose avec 10.400 globules blancs par millimètre cube.

Le 30 mars au matin, malgré une insomnie totale on note une légère amélioration, la dyspnée est moins intense, la température cependant demeure élevée 39°8.

Dans la soirée le malade est hospitalisé avec une température de 40°2.

Dès le premier examen on remarque l'apparition d'un élément nouveau. Il s'agit d'un exanthème siégeant au niveau des avant-bras, des bras et des cuisses. Cet exanthème est du type érythémato-papuleux. Dans les jours qui suivent, cette éruption se généralise aux fesses, au tronc, aux lombes et en dernier lieu à la face et au cou où elle reste discrète. Les éléments qui au début affectaient le type maculo-papuleux évoluent en quelques jours, certains deviennent noduleux surtout aux membres supérieurs. Quelques pétéchies apparaissent au niveau du tronc, on ne note pas d'éléments euchymotiques accentués. Cette éruption polymorphe non prurigineuse ne disparaît pas complètement à la pression et ne desquame pas, enfin après sa disparition elle ne laisse pas de pigmentation.

On note en outre un exanthème diffus pharyngé. La langue est recouverte d'un enduit crémeux, épais, respectant le rebord lingual, qui est rouge vif.

Orienté vers le diagnostic de fièvre exanthématique on découvre, à la face dorsale de la main droite l'existence d'une petite eschare noirâtre punctiforme.

Dans les jours qui suivent le tableau clinique persiste sans grand changement.

Le 2 avril la céphalée et la photophobie ne s'améliorant pas une ponction lombaire est pratiquée.

L'examen du liquide céphalo-rachidien donne les résultats suivants : liquide clair, eau de roche légèrement hypertendu et renfermant quatre éléments au millimètre cube.

Analyse chimique :

Albumine	0 g. 30
NaCl	7 g. 67
Sucre	0 g. 60
Urée	0 g. 43

Le 7 avril est marqué par une amélioration réelle. La température est de 37°6 au réveil. Dans la journée se produit une crise urinaire 2 l. 800 avec élimination de 14 g. de chlorures par litre, le malade entre en convalescence.

Il quitte l'hôpital le 12 avril, 15 jours après le début de son affection.

II. — Examens de laboratoire.

Hémoculture. — Deux hémocultures sont pratiquées le huitième jour de la maladie.

La première se montre négative. La seconde permet d'obtenir un pyocyanique.

Agglutination. — Le sérum du malade est éprouvé à quatre reprises vis-à-vis des bacilles du groupe Typhique d'une part et du groupe *Proteus* d'autre part.

Pour les premiers l'agglutination se montre toujours négative.

Pour les seconds nous obtenons les résultats suivants :

Dates	OX ₁₀	OX ₂	OX N	OX K
8 ^e jour de la maladie	0	0	0	0
15 ^e jour de la maladie	1/100	0	0	0
17 ^e jour de la maladie	1/150	0	0	0
45 ^e jour de la maladie	0	0	0	1/200

Inoculation à l'animal. — Un singe (*cercopithecus callitrichus*) et trois cobayes sont inoculés avec le sang du malade au huitième jour de la maladie.

Le singe reçoit 5 cm³ de sang dans le péritoine. Cette inoculation n'est suivie d'aucun résultat positif.

Les cobayes reçoivent 3 cm³ de sang dans le péritoine. Deux d'entre eux présentent une petite poussée thermique (40°5), le huitième jour de l'inoculation. Une hémoculture pratiquée à ce moment demeure négative puis tout rentre dans l'ordre.

Le troisième cobaye présente du 22 au 27 avril une température oscillant entre 40°5 et 41°. Une hémoculture pratiquée le 23 reste négative.

Ce même jour un passage est pratiqué sur deux cobayes. 1 cm³ de sang du cœur est injecté dans le péritoine de chacun d'eux. Un seul de ces animaux présente une poussée thermique transitoire le 29 avril, sixième jour de l'inoculation.

Enfin un troisième passage à deux autres cobayes reste sans résultat.

Toutes ces recherches hémocultures, agglutinations et inoculations ont été pratiquées à l'Institut Pasteur de Dakar.

III. — Enquête épidémiologique.

Une enquête a pu établir que 15 jours environ avant de tomber malade M. B., s'était rendu en pleine brousse pour visiter une usine abandonnée depuis plusieurs années et en partie envahie par la végétation. Il est fort probable que c'est au cours de cette visite qu'il a été piqué par un tique, piqure dont il porte la trace à la main droite.

CONCLUSIONS

La maladie dont nous venons de rapporter l'observation appartient au groupe des fièvres typho-exanthématiques.

Elle est caractérisée :

1° au point de vue clinique par les symptômes habituels de la fièvre exanthématique du littoral méditerranéen, en particulier par le caractère boutonneux des éléments de l'éruption et par la présence d'une eschare d'inoculation ;

2° au point de vue sérologique par une réaction de WEIL-FÉLIX positive à un taux faible 1/150 pour le *Proteus* OX₁₀ et à un taux un peu plus élevé 1/200 pour le *Proteus* OX K malgré une réaction négative pour le *Proteus* OX₂ ;

3° au point de vue expérimental par la difficulté d'adapter le virus à l'animal.

Ces éléments nous permettent de conclure que, malgré une réaction de WEIL-FÉLIX négative pour le *Proteus* OX₂, il existe au Togo un virus qui au double point de vue de la clinique et du laboratoire se comporte comme celui de la fièvre boutonneuse.

Hôpital de Lomé.

CONJONCTIVITE RICKETTSIENNE DU CHIEN AU CONGO FRANÇAIS

Par MALBRANT (*)

A l'occasion de l'examen de frottis effectués à Brazzaville en juin 1940 sur des chiens atteints de conjonctivo-kératite, nous avons mis en évidence dans les cellules épithéliales de la conjonctive, des éléments rickettsiens dont nous n'avons pu, à l'époque, en raison des circonstances, faire préciser l'identité.

L'observation de nouveaux cas de conjonctivo-kératite nous ayant donné la possibilité de reprendre leur étude en fin 1943, nous avons eu, tout récemment, la possibilité d'obtenir de nos collègues de l'Institut Pasteur à Alger, la confirmation du diagnostic de rickettsiose posé 4 ans plus tôt.

La *Rickettsia* que nous avons observée s'apparente étroitement aux micro-organismes du même genre qui ont déjà été décrits chez divers animaux, notamment chez les bovins, les ovins et les caprins (*R. conjonctivæ* Coles 1931), chez le porc (*R. Lestoquardi* Donatien et Gayot 1942) et, en Afrique du Sud, chez la poule. Elle rappelle également, à divers titres, celle du trachome humain (*R. trachomatis* Foley et Parrot 1937).

Comme les précédentes, elle affecte des formes variables qui marquent les différents stades de son cycle évolutif : corps initiaux arrondis, massifs, déformant parfois le noyau de la cellule, dont les dimensions varient de 2 à 10, corps initiaux se divisant en granulations arrondies ou en fragments anguleux qui se divisent à leur tour en fines granulations ; corps élémentaires généralement arrondis pouvant occuper toute la surface du cytoplasme. Ces granulations, qui sont de très petites dimensions : 0,2Y, se trouvent à la limite de la visibilité. Le nombre des cellules parasitées est faible et la recherche de la *Rickettsia* est parfois, de ce fait, assez laborieuse. La présence s'accompagne de polynucléose.

Comme nous l'avons dit, c'est à l'occasion de l'examen de frottis de lésions oculaires que ce protiste, dont le caractère spécifique nous paraît évident, a pu être décelé. Ces lésions sont fréquentes dans la région de Brazzaville. Caractérisées au début par une conjonctivite banale qui se complique souvent de kératite simple ou double, elles rétrocèdent assez vite dès qu'une médication sympto-

(*) Séance du 14 février 1945.

matique est instituée. Les complications sont exceptionnelles, mais il peut cependant y avoir ophtalmie généralisée.

Plusieurs chiens d'un même élevage ou d'une même portée peuvent se trouver atteints, ce qui semble montrer que la maladie présente un caractère contagieux.

L'avenir dira si nombre de conjonctivites ou d'accidents oculaires fréquemment constatés chez le chien, notamment en Afrique, et jusqu'à présent réputés non spécifiques, sont imputables ou non au microorganisme que nous décrivons dans la présente note.

Nous proposons de le désigner sous le nom de *Rickettsia donatieni* nov. sp.

Inspection de l'élevage de l'A. E. F.

81 CAS DE CHARBON HUMAIN

OBSERVÉS EN HAUTE CÔTE D'IVOIRE

RÉSULTATS REMARQUABLES DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

Par P. LE GAC, A. FOUBERT et L. AIHONNOU

Le charbon humain qui a presque disparu de la pathologie européenne est une affection assez fréquemment rencontrée dans nos possessions africaines. Il apparaît généralement, à la suite d'épizooties, chez les indigènes qui se sont imprudemment hasardés à consommer du bétail charbonneux. Il nous a été donné d'en observer en Haute Côte d'Ivoire trois bouffées épidémiques que nous relatons ici.

I. — Epidémiologie.

Ces bouffées épidémiques de charbon se sont toutes trois produites dans la subdivision de Léo (Cercle de Ouagadougou). Chacune d'entre elles a été précédée d'une épizootie frappant les ovins, les caprins ou les bovins.

Ne pouvant se résigner à la perte de leurs troupeaux, les propriétaires ont consommé, et vendu à bas prix sur le marché, la viande avariée. Les premiers malades sont observés fin novembre 1941 au village de Toné. 7 décès se sont déjà produits quand le service de santé est alerté: 28 nouveaux cas vont se produire au cours du mois de décembre totalisant 35 cas avec 22 décès avant tout traitement.

(*) Séance du 14 février 1945.

Trois mois plus tard en mars 1942 la maladie est signalée au village de Touri. Sur 9 malades 4 succombent à la suite de pustule maligne avant que le service médical ait été avisé. Du bétail contaminé est transporté du village de Touri à celui de Karaba où il est abattu : 7 indigènes tombent malades, 4 succombent avant tout traitement.

La troisième bouffée épidémique, précédée par une épizootie chez les ovins et les bovins sévit de juillet à septembre 1942 dans les villages voisins de Bozzo et Larlé. 23 cas se déclarent dans le premier de ces villages et 7 dans le second. 7 décès s'étaient déjà produits avant tout traitement.

Le tableau ci-dessous résume les cas et les décès de ces bouffées épidémiques.

Villages	Hommes	Femmes	Enfants	Cas	Décès	Léthalité
Toné	11	6	18	35	22	62,85 o/o
Touri	3	2	4	9	4	44,44 »
Karaba	4	0	3	7	4	57,14 »
Bozzo	12	3	8	23	4	17,39 »
Larlé	3	2	2	7	3	42,85 »
Totaux	33	13	35	82	37	45,67 »

II. — Etude clinique.

Au cours de ces bouffées épidémiques le charbon s'est manifesté sous ses différentes formes cliniques : pustule maligne, œdème malin, gastro-entérite et septicémie.

a) *Pustule maligne*. — Généralement unique, la pustule maligne a présenté l'aspect caractéristique de l'escarre noirâtre centrale entourée d'une collerette de petites vésicules, le tout reposant sur une base indurée. Sur 81 cas de charbon, elle a été observée 64 fois. Ses localisations les plus fréquentes ont été : l'épaule 15 fois, la face 10 fois, le cou 6 fois, l'avant-bras et la main 6 fois. Ces localisations s'expliquent par le fait que le transport soit de l'animal, soit de la viande découpée s'effectue sur l'épaule nue, le fardeau appuyé sur le cou et la face.

b) *Œdème malin*. — L'œdème malin observé dans 14 cas s'est déclaré sans escarre et sans pustule maligne au point d'inoculation. Ses localisations les plus fréquentes ont été la face, le cou et le creux sus-clavulaire. Dès les premiers symptômes les malades ont présenté des accidents toxi-infectieux graves, 5 sur 14 ont succombé, dont 3 avant tout traitement.

c) *Gastro-entérite*. — Un seul malade a présenté un charbon gastro-intestinal qui s'est déclaré 3 jours après avoir consommé de la viande d'un mouton mort de charbon. Les symptômes observés ont été : fièvre élevée, vomissements, coliques, ballonnement du ventre, diarrhée profuse. Le malade a succombé le 4^e jour dans le collapsus.

d) *Septicémie*. — Deux formes septicémiques, sans porte d'entrée apparente ont été décelées par l'examen bactériologique. Ces deux malades traités dès les premiers symptômes ont guéri.

La mort survient généralement dans le collapsus avec hypothermie.

III. — Thérapeutique.

Les résultats encourageants obtenus dans quelques cas de charbon par l'emploi des sulfamides soit associées au sérum anticharbonneux (observations de G. CHANIAL dans la *Médecine du travail*, mars 1939 et de A. LEMIERRE dans le *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 31 mai 1940) soit seules (observation de L. BRIMONT dans le *Maroc médical*, octobre-novembre 1939 et de MARTEANU et ZELTMAN dans la *Presse médicale*, 20 avril 1940) nous ont engagé à adopter la sulfamidothérapie et à traiter nos 46 malades par cette méthode. Désirant nous rendre compte de l'efficacité des différentes sulfamides dont nous disposions, nous avons employé successivement les produits suivants :

Dagenan, 693.

Lysococcine.

Septoplix, 1162 F.

Bactéramide.

Quelle que soit la spécialité utilisée les résultats ont été remarquables. Tous nos malades ont guéri, sauf deux atteints d'œdème malin avec symptômes toxi-infectieux d'une telle gravité qu'ils ont succombé peu après les premiers soins.

Nous avons adopté le schéma thérapeutique standard :

3 g. par jour pendant 3 jours

2 g. par jour pendant 3 jours

1 g. par jour pendant 3 jours

totalisant ainsi 18 g. de sulfamide en 9 jours. On a toujours intérêt à faire précéder ce traitement par voie buccale d'une injection intramusculaire d'une solution injectable : solu-dagenan, lysococcine, septoplix.

Les formes septicémiques ont été traitées avec succès par le solu-dagenan ; 6 heures après la première injection les bactériuries avaient disparu du sang circulant.

Malgré l'action remarquable des sulfamides il ne faut pas cependant négliger l'état général du malade et ne pas oublier surtout de soutenir le cœur à l'aide d'injections d'huile camphrée, cela en particulier dans les cas d'œdème malin où les symptômes toxico-infectieux présentent toujours une réelle gravité.

CONCLUSIONS

Nous avons observé en Haute Côte d'Ivoire 81 cas de charbon se répartissant en 64 cas de pustule maligne, 14 d'œdème malin, 2 de septicémie et 1 de gastro-entérite. 37 malades ont succombé avant tout traitement au cours de ces bouffées épidémiques consécutives à des épizooties.

L'emploi des sulfamides a été remarquable. Sur 46 malades traités par cette méthode 44 ont guéri. Seuls deux sujets atteints d'œdème malin avec symptômes toxico-infectieux extrêmement graves ont succombé peu après les premiers soins.

Le dagénan, 693, la lysococcine, le septoplix 1162 F et la bactéramide ont été employés successivement avec la même efficacité.

Le schéma thérapeutique adopté a été le suivant :

3 g. par jour pendant 3 jours.

2 g. par jour pendant 3 jours.

1 g. par jour pendant 3 jours.

Les formes sépticémiques ont été traitées par la solu-dagénan ; dès la 6^e heure, après l'injection les bactériidies avaient disparu du sang circulant.

Il ne faut pas négliger l'état général du malade et en particulier l'état du cœur qui doit être soutenu par des injections quotidiennes d'huile camphrée.

Ambulance de Ouagadougou.

TRAITEMENT DES LÉSIONS OCULAIRES DE LA LÈPRE

Par V. CHORINE (*)

I. — Introduction.

Les lésions oculaires dans la lèpre sont fréquentes, mais les statistiques rapportées par les divers auteurs montrent une grande discordance. Pour expliquer ces observations contradictoires, on a

(*) Séance du 10 janvier 1945.

supposé que les facteurs climatiques ont une influence considérable sur l'évolution de ces troubles et ce serait une des raisons pour lesquelles, dans certains pays, la lèpre oculaire est de beaucoup plus fréquente que dans les autres. De nombreuses observations intéressantes, surtout celles de BORTHEN (1), de SHEIDON (2), de PAVLOV (3), etc., apportent un appui sérieux à cette hypothèse.

Comme exemple de ces controverses, il suffirait de citer quelques travaux. ROGERS et MUIR (4), MUKHERJEE (5), aux Indes Anglaises, trouvent les lésions oculaires seulement chez 5 à 10 o/o de lépreux atteints de la forme cutanée de la maladie. Par contre, PINKERTON (6) en se basant sur ses observations faites aux Iles Hawaï, affirme que tous les lépreux sans exception présentent à un des stades d'évolution de la maladie des atteintes spécifiques de l'appareil visuel. Les conclusions de JEANSELME (7) sont presque identiques. Il affirme d'après son enquête personnelle que la lèpre oculaire dans la Péninsule Indo-Chinoise s'observe sur la presque totalité des lépreux et qu'elle n'épargnerait qu'un petit nombre de malades atteints de la forme nerveuse pure. A Paris, ce même auteur, sur 126 malades provenant des contrées les plus diverses, a noté chez 58 malades (42,3 o/o) des lésions de l'œil, mais il souligne lui-même que cette proportion est trop faible car certaines lésions passagères ont été guéries sans laisser de traces. BORTHEN (1), en Norvège, signale les complications oculaires chez 96 o/o de hanséniens atteints de la forme lépromateuse de la maladie. Parmi les travaux récents, nous citerons ceux de FEDOSEEV (8) qui en 1939, en examinant 504 malades de 5 léproseries en U. R. S. S., relève des modifications pathologiques de l'œil chez 316 d'entre eux (62,7 o/o). OCAPOVSKY (9) au Caucase du Nord trouve sur 241 malades sensiblement la même proportion (61,4 o/o) de lésions oculaires que FEDOSEEV. PAVLOV (3) qui travaille dans la même région rapporte aussi des chiffres très voisins, 65,5 o/o, qu'il a relevés sur 310 malades. Ce dernier auteur souligne l'importance des conditions climatiques sur les lésions oculaires de la lèpre. Ainsi à la léproserie de la ville de Tersk, où le climat est continental avec le vent l'été, les brouillards et les pluies persistantes l'hiver, on observe jusqu'à 30 o/o d'aveugles. Dans la léproserie de Cholm, où le climat est beaucoup plus doux, on ne trouve que 5 o/o de complications oculaires chez les lépreux. UCHIDA au Japon sur 800 lépreux trouve les lésions oculaires dans 86 o/o des cas (10).

La fréquence des lésions oculaires dans la lèpre augmente rapidement avec le temps de l'évolution de la maladie, ainsi MORATTA (11) en Amérique du Sud observe chez les lépreux, malades depuis moins de 5 ans, 50 o/o des porteurs de lésions oculaires; chez ceux malades depuis 5 à 10 ans, 90 o/o.

Les chiffres de cinq derniers auteurs se rapportent à toutes les formes de la maladie; le type lépromateux fournissant beaucoup plus de complications oculaires que tous les autres.

Il est impossible de citer ici les innombrables travaux cliniques sur cette question, on trouvera une bibliographie abondante dans le livre de KLINGMULLER (12). Nous ajouterons seulement que le pourcentage des aveugles parmi les lépreux varie largement suivant les auteurs et suivant le pays : ainsi HAYASHI (13) rapporte les chiffres suivants : à la léproserie de Culion aux Iles Philippines et à celle de Sungei-Buloh aux Etats Malais 1 o/o, à Hendela au Ceylan 1,7 o/o des lépreux aveugles, à celle de Purulia aux Indes 2,9 o/o, à la léproserie de Carville aux Etats-Unis d'Amérique, 8,6 o/o, à Zensei au Japon 18,2 o/o. PAVLOV (3) (U. R. S. S.) souligne que le nombre des aveugles parmi les lépreux varie de 0 à 30 o/o suivant les conditions climatiques où se trouve la léproserie. FEDOSEEV (8) en U. R. S. S. donne les chiffres suivants : aveugles d'un œil 6,9 o/o, des deux yeux 4,9 o/o. UCHIDA (10) au Japon sur 800 hanséniens a trouvé 10 o/o d'aveugles. Enfin, si la cécité complète n'est pas plus fréquente, il est évident que la majorité des malades ne conservent pas non plus la vision normale; ainsi YASUDA a constaté parmi les hanséniens 9,6 o/o d'aveugles, mais il indique que la vision normale n'est conservée que chez 24 o/o des malades.

Enfin, parmi nos malades parisiens, la majorité présente des troubles de la vision plus ou moins graves et le nombre des aveugles parmi eux est élevé. Ainsi, sur une quarantaine de malades que nous suivons plus ou moins régulièrement à notre consultation, il y en a 7, qui n'ayant plus l'acuité visuelle suffisante, ne peuvent pas se diriger tout seuls dans la rue. Il s'agit, ici, de hanséniens, presque tous atteints de la forme lépromateuse de la maladie, à un stade avancé de l'infection; chez tous l'apparition des premiers symptômes remonte à plus de 10 ans.

Si on évalue avec BROWNING (14) le nombre de hanséniens sur la terre à 5.000.000, on peut estimer, d'après les statistiques des divers auteurs, le nombre des lépreux aveugles à plusieurs dizaines de mille.

II. — Sulfamide dans la lèpre.

En 1936 (15), nous avons utilisé le para-amino-phényl-sulfamide pour le traitement de la lèpre murine. Aux doses utilisées, 0 g. 10 environ par kilogramme en injections sous-cutanées 2 ou 3 fois par semaine, le médicament s'est montré sans action sur

l'évolution de la maladie, de même que ses deux isomères : ortho et méta. En 1942, les observations analogues ont été faites sur l'homme par FAGET, JOHANSEN et ROSS (16), qui ont traité 20 lépreux avec le para-amino-phényl-sulfamide, à la dose de 4 g. par jour, pendant 6 jours et ensuite 2 g. pendant 6 semaines. Après une période de repos de 2 mois, ils commencent une deuxième série de traitement à raison de 4 g. par jour pendant 2 jours et de 2 g. pendant 6 semaines. L'action de ce traitement sur les lésions lépreuses comme il fallait s'y attendre a été nulle, les doses utilisées ayant été trop faibles. Les auteurs ont remarqué une heureuse influence de cette cure sur les infections secondaires de la lèpre.

Dès 1941 (17, 18, 19, 20) nous avons appliqué le 1162 F. dans le traitement de la lèpre humaine, d'abord pour le traitement local des lésions ouvertes de la lèpre, ensuite des lésions fermées. Sans parler de l'action remarquable du 1162 F. sur les infections secondaires des plaies, nous avons constaté que le sulfamide agit sur le bacille de HANSEN lui-même quand sa concentration dans les tissus est suffisamment élevée. Malheureusement, ces concentrations actives ne peuvent pas être réalisées par l'absorption buccale du médicament, la dose qui devrait être administrée dépassant largement la dose toxique.

Une deuxième série d'expériences faites, en collaboration avec M. CHABAUD (21), sur les rats infectés avec le bacille de STÉFANSKY nous a permis de confirmer les résultats obtenus dans la lèpre humaine et nous a montré que le para-amino-phényl-sulfamide à la dose très forte de 0 g. 75 à 1 g. 5 par kilogramme d'animal, administré 6 fois par semaine ralentit l'évolution de la lèpre murine.

Etant donné la faible activité du sulfamide sur les bacilles acidorésistants, il fallait donc réserver l'utilisation de ce médicament exclusivement pour le traitement local des lésions lépreuses. L'application de la poudre sur les plaies et les injections sous-cutanées d'une solution concentrée de septoplax réalisent localement dans les tissus environnants, une teneur élevée en drogue, impossible à atteindre par absorption buccale du médicament. Cette méthode, comme nous l'avons montré en 1942, donne d'excellents résultats dans la lèpre humaine.

Solution du sulfamide. — Le sulfamide est peu soluble dans l'eau et sa solution aqueuse saturée à la température du laboratoire est inférieure en concentration à 1 o/o. L'injection d'une telle solution ne permettrait pas d'obtenir localement une concentration suffisante de sulfamide dans les tissus malades. Sur le conseil

de M. TREFOUEL, nous avons utilisé la solution de 1162 F. à 15 o/o dans l'acétamide à 60 o/o.

Acétamide (1)	60 g.
Septoplix	15 g.
Eau distillée q. s. pour	100 cm ³

Cette solution conservée à l'étuve à 37° reste parfaitement claire ; conservée à la température du laboratoire, une partie du sulfamide peut se recristalliser, surtout par temps froid. Il est préférable donc de la conserver toujours à la température de 37°. On utilise le médicament sans stérilisation préalable, la dose élevée de sulfamide rendant cette précaution inutile. La solution jaunit avec le temps et devient un peu plus irritante, pour cette raison nous utilisons de préférence les solutions préparées la veille.

Quand on utilise des solutions plus concentrées de septoplix par exemple à 20 o/o, la résorption du médicament devient mauvaise et on assiste fréquemment à la formation d'abcès stériles aux points d'injections. C'est probablement la raison pour laquelle « Exoseptoplix-solution » de Theraplix qui est une solution de para-amino-phényl-sulfamide à 25 o/o dans l'acétate d'acétamino-éthanol, utilisée en injections sous-cutanées provoque fréquemment la formation des abcès stériles. En plus, les injections de « Exoseptoplix-solution » sont plus douloureuses que celles de la solution du septoplix dans l'acétamide. Il est probable qu'en abaissant la concentration d'« Exoseptoplix-solution » en 1162 F. on pourrait la rendre aussi utilisable en injections sous-cutanées que la solution de septoplix dans l'acétamide.

Le choix de 1162 F. pour ce traitement a été fait pour les raisons suivantes : Les composés sulfamidés plus solubles s'éliminent trop rapidement, les moins solubles provoquent la formation des abcès, régulièrement à chaque injection, comme nous avons pu le vérifier avec les divers sulfamidés mis à notre disposition par Mme TREFOUEL, à qui nous sommes très heureux d'exprimer ici nos remerciements. En 1942, en utilisant la solution de septoplix-acétamide, nous avons fait une série d'essais sur les lépreux. En injections sous-cutanées au niveau des lépromes, le médicament provoque une rapide régression des nodules (17). Ces expériences répétées sur une échelle plus grande à l'Institut Central de la Lèpre à Bamako ont donné des résultats identiques (19).

Action du sulfamide et de l'acétamide utilisés séparément. — Nous utilisons donc pour le traitement local de la lèpre des solu-

(1) Nous avons utilisé l'acétamide pour usage scientifique des Usines de Rhône-Poulenc.

tions para-amino-phényl-sulfamide dans une solution très concentrée d'acétamide. La quantité injectée d'acétamide est environ 4 fois plus forte que celle du sulfamide et il est intéressant de connaître l'activité thérapeutique de chacune de ces deux substances prises séparément.

Les injections d'une solution aqueuse à 60 o/o d'acétamide au niveau des nodules lépreux de l'homme n'ont été suivies d'aucun résultat positif, comme nous l'avons déjà signalé en 1942 (17). Mais les essais analogues suffisamment prolongés sont assez difficiles à faire sur l'homme, surtout sur les malades parisiens sollicités trop souvent par de nombreux médecins.

Les expériences faites sur les rats infectés avec le bacille de STÉFANSKY, et traités, soit avec l'acétamide seul, soit avec le sulfamide seul, soit enfin, avec le mélange de sulfamide et de l'acétamide ont montré que le para-amino-phényl-sulfamide utilisé à la dose de 1 g. par kilogramme d'animal 5 ou 6 fois par semaine, ralentit l'évolution de la lèpre murine, d'une part en empêchant la formation de lépromes au point d'inoculation du bacille et d'autre part en retardant la généralisation de la maladie. L'acétamide administré de la même façon, à une dose 5 fois plus forte, bien supportée par les animaux, est sans action sur l'évolution des lésions au point d'inoculation. On ne remarque qu'un léger retard dans la généralisation de la maladie. L'action thérapeutique du mélange de sulfamide-acétamide n'est pas plus efficace que celle du sulfamide utilisé seul.

D'après toutes ces observations, nous sommes donc obligés d'admettre que c'est au septoplax seul que revient l'action thérapeutique de la solution de sulfamide dans l'acétamide (1).

Traitement des lésions oculaires de la lèpre avec la solution de para-amino-phényl-sulfamide dans l'acétamide.

L'évolution des lésions oculaires dans la lèpre, souvent lente, conduit fréquemment à une diminution de l'acuité visuelle telle que les malades ne peuvent plus mener une vie indépendante et même parfois à la cécité complète. La thérapeutique spécifique de ces troubles est inexistante à l'heure actuelle. Les médicaments symptomatiques, utilisés dans l'ophtalmologie, possèdent certes, une action bienfaisante, mais ils sont impuissants à arrêter l'évolution inexorable de ces lésions.

(1) Travail présenté à cette même séance de la Société de Pathologie exotique.

Au cours du traitement d'une de nos malades par injections au niveau des nodules du sulfamide dissous dans l'acétamide, nous avons constaté que le médicament possède une action dépassant le cadre strictement local, car les lépromes non traités, situés à quelques centimètres des points d'injection du médicament diminuaient aussi progressivement de taille et finissaient souvent par disparaître complètement.

Nous avons été amené à essayer le traitement, qui nous a donné dans plusieurs cas de très bons résultats, dans les conditions suivantes. Un de nos anciens malades a présenté une poussée aiguë d'irido-cyclite avec kératite interstitielle, sa vue baissait très rapidement et finalement il ne pouvait plus se diriger tout seul dans la rue. Nous avons assisté, impuissant, à cette rapide évolution. En se basant sur le fait que le médicament agit à une certaine distance, nous avons proposé à notre malade d'essayer les piqûres du sulfamide-acétamide au pourtour des orbites, offre immédiatement acceptée. Déjà après les deux premières piqûres, un mieux sensible s'est manifesté et le malade a réclamé lui-même la poursuite du traitement. Les bruits de l'efficacité de ce traitement s'étant rapidement répandus parmi les lépreux de Paris, en peu de temps, 13 malades sont venus volontairement pour réclamer des soins pour les yeux.

Technique des injections. — L'injection du mélange de septoplax et d'acétamide est très douloureuse et, pour cette raison, il faut recourir à l'anesthésie locale. Tant que nous avons eu à notre disposition la cocaïne nous l'avons utilisée de la façon habituelle. Quand cette drogue est devenue trop rare, nous nous sommes adressé à la stovaïne, la novocaïne possédant la propriété anti-sulfamide ne doit pas être utilisée. La solution de stovaïne à 1 ou 2 o/o est injectée à raison de 4 ou 5 cm³ à l'endroit des piqûres projetées de sulfamide qui sont faites juste au milieu de la zone anesthésiée. D'une façon générale, les deux yeux sont traités simultanément. On fait 1 ou 2 injections de 2 à 5 cm³ près de chaque œil de telle sorte que, à chaque séance, de 6 à 10 cm³ de solution de sulfamide sont injectés. Les 5 cm³ représentent une dose maxima pour une seule injection, dose qui n'est pas toujours bien supportée et qui amène parfois la formation d'abcès stériles; il est préférable de la répartir en 2 ou 3 injections. Il faut évidemment tâter la susceptibilité de chaque malade en commençant par des doses faibles.

Les injections sont faites sur le pourtour de l'orbite, soit au niveau ou au-dessus des arcades sourcilières, soit à la racine du nez, soit aux tempes, soit enfin dans ou au-dessous des paupières

inférieures; ce dernier endroit est particulièrement sensible et les injections au-dessous des yeux sont moins bien supportées par les malades que n'importe où ailleurs.

Le liquide injecté est très hypertonique et provoque un œdème important par appel d'eau tissulaire. Ces œdèmes commencent à se manifester presque immédiatement après les injections et ils persistent suivant les doses et les individus pendant 3-7 jours. Ces œdèmes sont dus uniquement à l'acétamide, qui utilisé seul en solutions aqueuses à 60 o/o provoque exactement les mêmes réactions. Les injections sont habituellement faites une fois par semaine en changeant les endroits des injections.

Aucune complication grave n'a été observée. On assiste parfois à la formation d'abcès stériles, dus à la mauvaise résorption du médicament. Quand l'injection est faite trop près de la paupière, elle peut provoquer une irritation intense des conjonctives palpébrales et oculaires, qui dans la plupart des cas se calment en quelques jours.

Treize malades sont actuellement en traitement, cinq l'ont commencé depuis trop peu de temps pour qu'on puisse juger des résultats quoique deux d'entre eux sont déjà sensiblement améliorés. Nous ne donnerons ici que les observations de 8 malades traités suffisamment longtemps.

OBSERVATION N° 1. — M. Jul..., homme de 33 ans. Ce malade, atteint de lèpre lépromateuse depuis l'âge de 17 ans est soigné à la consultation de l'Institut Pasteur depuis 1935. L'iritis chronique a été constaté chez lui en 1937, mais la vue reste bonne jusqu'en 1943. Au mois de septembre 1943, le malade a présenté une poussée aiguë de la kératite interstitielle bilatérale accompagnée d'une crise aiguë d'irido-cyclite. La vue baisse rapidement et au mois d'octobre le malade ne peut plus se diriger tout seul dans la rue. La cornée est opaque, la photophobie est intense. Il est à signaler que le malade souffre depuis de nombreux mois d'une rhinite intense, les bacilles acido-résistants sont nombreux dans le mucus nasal.

Le 31 octobre, on pratique la première injection de 3 cm³ d'une solution à 15 o/o de septonix dans l'acétamide à 60 o/o au niveau des arcades sourcilière de chaque œil. Une semaine plus tard on fait une deuxième injection. La photophobie se calme, le malade voit un peu mieux, et il réclame lui-même le traitement. On a fait, en 3 mois, 10 séries d'injections de 6 à 10 cm³ de sulfamide-acétamide à la fois, divisées en parties égales pour chaque côté de la figure. A chaque séance, 2 à 5 injections sont faites tantôt au-dessus des arcades sourcilières ou aux tempes, tantôt au-dessous des paupières inférieures, de temps en temps à la racine du nez. Les résultats sont très bons. Le malade peut marcher tout seul dans la rue et même lire de gros caractères. La photophobie est disparue presque complètement.

Au mois de mai 1944, on l'envoie dans le service d'ophtalmologie de

l'hôpital Cochin, chez M. le docteur DOLLFUS, à qui nous sommes très heureux d'exprimer ici tous nos remerciements pour les examens qu'il a bien voulu faire des malades que nous lui avons adressés. M. le docteur DOLLFUS constate que les cornées sont devenues transparentes, toute trace de la kératite est disparue aux deux yeux. *Œil droit*. Vitré trouble, quelques opacités du cristallin, très nombreux précipités de cyclite à la face postérieure de la cornée. Le fond de l'œil est invisible, grâce à l'opacité du vitré. Acuité visuelle = $1/10$. *Œil gauche*. Précipité de cyclite à la face postérieure de la cornée, cristallin un peu opacifié. Fond d'œil mal visible du fait du trouble du corps vitré. Acuité visuelle = $1/20$.

Depuis le 31 mai au 6 novembre 1944, les injections sont beaucoup plus espacées, on en fait en tout six. Malgré ce traitement peu intensif, l'amélioration continue lentement et le 6 décembre 1944, M. le docteur DOLLFUS constate une amélioration surtout dans l'*œil droit* où il subsiste des traces d'iritis avec de nombreuses synéchies; des précipités de cyclite existent encore en avant de la cornée. Le fond de l'œil est visible et paraît normal. L'acuité visuelle est devenue $2/10$. *Œil gauche*. La pupille est bien dilatée, cyclite ancienne. Le corps vitré a toujours de nombreux corps flottants mais plus clairs et le fond de l'œil est bien visible et paraît normal. Acuité visuelle = $1/15$.

Actuellement le malade peut mener la vie normale, peut se passer de l'aide d'autrui, il lit même les journaux, va au cinéma, etc. Le traitement sulfamidé lui a permis de retrouver une vision compatible avec l'existence normale. La rhinite est cliniquement guérie, le malade respire librement par le nez, le mucus nasal ne contient que de très rares bacilles acido-résistants.

OBSERVATION N° 2. — R. FOR..., homme de 27 ans, malade depuis l'âge de 6 ans est atteint de la forme lépromateuse de la maladie. La figure couverte de lépromes est très déformée. Il existe sur le corps et sur les membres de nombreux nodules et des taches hyperchromiques. Les examens pratiqués au niveau des divers nodules révèlent partout la présence d'une quantité énorme de bacilles de HANSEN. Le malade présente une rhinite intense, avec de nombreux bacilles acido-résistants dans les déjections. Il souffre d'une photophobie intense. Les conjonctives oculaires des deux yeux sont rouges. Une légère kératite interstitielle existe sur les deux cornées. *L'œil droit* atteint d'un iritis et d'une légère kératite a une acuité visuelle de $4/10$. *L'œil gauche* est plus touché : la cornée est trouble par kératite interstitielle plus intense qu'à droite. Il a souffert de plusieurs poussées aiguës d'iritis (1). La pupille est irrégulière, ne réagissant plus à l'atropine. Le malade ne voit plus de l'œil gauche, il aperçoit la lumière et distingue vaguement la forme des objets placés à une distance de 40-50 cm. de l'œil.

Le 12 juillet 1944, on pratique la première injection de 3 cm³ de solution de sulfamide à 15 o/o dans l'acétamide à 60 o/o, au niveau de l'arcade sourcilière droite. Les injections suivantes sont faites des deux côtés de la figure, au pourtour des orbites, les 19, 26 juillet, les 2 et

(1) Nous remercions vivement M. le docteur RENARD, Médecin-Chef du Service d'ophtalmologie de l'hôpital Saint-Louis, qui a bien voulu examiner certains de nos malades.

9 août 1944, à raison de 7-9 cm³ de solution de septoplax répartis en 2 ou 3 piqûres. Après la cinquième injection le patient est tombé malade et doit être hospitalisé pour un abcès au mollet gauche. Une amélioration sensible s'est manifestée déjà, après les deux premières piqûres. La photophobie se calme et le malade voit mieux. Cette amélioration continue et devient de plus en plus nette après chaque injection. Après 5 piqûres l'acuité visuelle de l'œil droit passe de 4/10 à 7/10 et de l'œil gauche de 0 à 1/20. La kératite régresse sensiblement ; les douleurs de l'iritis sont disparues, le malade voit beaucoup mieux. Les lépromes sur la figure, placés à une certaine distance des points d'injection du médicament commencent à diminuer et certains d'entre eux ont disparu complètement. Même certains nodules sur le corps et sur les bras sont en régression, la rhinite s'est beaucoup améliorée.

Le malade sort de l'hôpital et revient nous voir le 28 octobre 1944 en très bon état, l'amélioration acquise par le traitement s'est conservée entièrement. Il reçoit encore cinq injections de sulfamide au pourtour des orbites, chaque fois à raison de 7 à 9 cm³ pour les deux yeux. L'amélioration des lésions oculaires continue, et au début du mois de décembre 1944 on constate que la kératite est presque complètement disparue, il reste par endroit de très légères opalescences à peine visibles des deux cornées. La pupille de l'œil gauche se dilate à nouveau sous l'action de l'atropine et le malade peut même lire avec son œil gauche.

Les lépromes du front sont disparus complètement, ceux du bas de la figure sont tous très diminués et certains sont disparus. Une amélioration sensible des lésions situées sur tout le corps et sur les membres est indéniable, de nombreux nodules ont disparu complètement. Le malade respire librement par le nez, la rhinite est cliniquement guérie

OBSERVATION n° 3. — R. LA... Il s'agit ici d'un homme de 30 ans, malade depuis 1934. Actuellement il présente des séquelles de lèpre bulleuse, que nous avons constatée chez lui en 1938. Tout le corps et la figure sont couverts de cicatrices.

L'état des yeux est très mauvais, il a présenté depuis quelques années des crises répétées d'iritis. Actuellement l'œil droit ne voit plus, le malade aperçoit seulement la lumière. La pupille ne réagit plus à l'atropine, et elle est complètement obstruée par une masse blanche, formée par les adhérences et le dépôt sur le cristallin dus à de nombreuses crises d'iritis. L'œil gauche moins atteint a conservé moins de 1/10 de l'acuité visuelle. La pupille très irrégulière, réagit encore faiblement à l'atropine. Le malade se plaint de photophobie. Il ne peut plus se diriger tout seul dans la rue.

Le 13 septembre 1944, on commence les injections du sulfamide autour des yeux. Déjà, après la deuxième séance la photophobie se calme. Le 18 octobre après la quatrième injection l'acuité visuelle de l'œil gauche augmente. Le malade a fait une petite poussée d'iritis après la cinquième piqûre, la crise n'a duré que 2 jours et l'acuité visuelle pendant ce temps n'a pas baissé d'une façon quelque peu appréciable. Une semaine après la septième injection, le malade commence à lire des caractères imprimés de 1/2 cm. de hauteur et il peut à nouveau se diriger tout seul dans la rue. Actuellement, le 10 décembre, moins de 3 mois après le commencement du traitement, il déchiffre

les caractères des journeaux et grâce à l'amélioration de l'acuité visuelle peut se diriger tout seul et mener une existence sensiblement normale.

OBSERVATION n° 4. — Mlle L..., âgée de 25 ans, malade depuis l'âge de 7 ans. Elle présente quelques taches légèrement hypochromiques sur le dos et des nodules sur la figure.

La malade a présenté plusieurs crises d'iritis très douloureuses, la kératite interstitielle s'est installée progressivement et depuis plus de 6 mois, la malade ne voit pratiquement plus. Seule, une petite surface de la cornée de l'œil gauche dans sa partie inférieure gauche est un peu moins trouble et la malade voit très vaguement les objets ou plutôt les ombres des objets à sa gauche et en bas. Elle est absolument incapable de marcher seule. Elle est, en plus, en pleine crise d'iritis très douloureuse. Elle se plaint de douleurs violentes dans les deux yeux et se dit prête à faire plutôt l'énucléation des yeux que de continuer à souffrir ainsi. La photophobie est très intense avec des larmoiements continuels. La malade se décide à commencer le traitement le 15 mars 1944, on pratique alors la première injection. Elle reçoit les quatre injections suivantes, le 25 mars, le 3 et le 14 et le 24 avril 1944. Ces injections exacerbent la douleur existant avant le début du traitement et la malade souffre beaucoup. Mais déjà une semaine après la troisième injection la photophobie diminue fortement.

Après la cinquième piqûre, la cornée devient un peu plus transparente et la malade voit un peu, elle peut se déplacer dans la pièce sans se heurter aux objets. La douleur cède vers le mois de mai. Quelques jours après la huitième injection, le 3 juin 1944, la malade a pu revoir sa figure dans une glace, et elle commence à distinguer nettement les objets. Le progrès alors devient rapide, le 10 juin, elle peut lire de très gros caractères, tels que les titres des journeaux et au mois de juillet après quatorze injections, elle lit les caractères de 1/2 cm. de hauteur, elle marche toute seule dans la rue, et reprend peu à peu la vie normale. L'infiltration de la peau et les nodules de la figure sont très améliorés et ont par endroits complètement disparus.

Malheureusement, la malade contracte la paratyphoïde B et rentre à l'hôpital Pasteur le 26 juillet 1944. La maladie a évolué sans complication et Mlle L... sort de l'hôpital le 5 septembre 1944. Le 16 septembre on recommence le traitement des yeux. Mais la malade débute une poussée très aiguë d'un iritis bilatéral confirmé par le docteur DOLFFUS. En un mois, on fait cinq nouvelles séries d'injections de 10 cm³ de 1162 F. à 15 o/o réparties en deux ou trois piqûres. La crise commence à se calmer vers le 25 octobre. Pendant cette poussée d'iritis la cornée est restée parfaitement claire, la kératite guérie avant la typhoïde n'a pas réapparu. Cependant, la crise a amené une nouvelle baisse sensible de l'acuité visuelle. La malade a reperdu une part importante des bénéfices du traitement acquis avant la para-typhoïde. Cinq nouvelles injections de sulfamide pratiquées entre le 25 octobre et le 6 décembre amènent une nouvelle amélioration de l'acuité visuelle. La malade peut s'orienter seule dans une pièce. Actuellement, elle ne peut pas encore lire comme elle le faisait avant la typhoïde. Mais chaque piqûre continue à apporter une petite amélioration de son acuité visuelle et rien n'empêche de penser qu'elle ne récupérera avec le temps l'acuité visuelle qu'elle avait eue avant la dothiéntérie.

OBSERVATION n° 5. — Mlle Y. FL... Les premiers troubles oculaires ressentis par la malade remontent à 1938. Il y a 6 ans, elle a fait plusieurs crises très douloureuses d'iritis. Pendant les crises, la malade devenait presque complètement aveugle, après chaque poussée la vision s'améliorait mais, chaque fois, un peu moins bonne. Depuis les derniers 6 mois, la vue continue à baisser sans crises douloureuses. Actuellement, l'*œil gauche* n'aperçoit que la lumière, mais ne voit aucun objet. A l'examen ophtalmologique, on révèle des grosses lésions inflammatoires avec des troubles cornéens diffus. Avec l'*œil droit*, la malade peut compter les doigts à moins de 0 m. 50. A l'examen, l'*œil* ne présente pas de lésions évolutives aiguës. Cornées transparentes avec les troubles interstitiels discrets. Un dépôt existe à la face postérieure de la membrane de Descemet.

Du 14 octobre au 2 décembre 1944, la malade a reçu au pourtour des deux orbites sept séries d'injections de 5 à 10 cm³ de sulfamide. Les quatre premières piqûres n'ont pas été suivies d'amélioration; une semaine après la cinquième piqûre la malade accuse une légère amélioration à droite. Après la septième piqûre l'amélioration est évidente surtout à l'*œil droit* avec lequel elle commence à distinguer les objets placés à une distance plus grande et peut s'orienter un peu dans une pièce. Une légère amélioration se manifeste aussi à gauche, la malade commence à distinguer vaguement les objets. Il est évident qu'il est encore trop tôt pour se prononcer sur l'importance de l'amélioration dont la malade bénéficiera par ce traitement. Depuis la fin de novembre l'amélioration commence à se manifester et s'accroît avec chaque injection.

Dans les trois observations suivantes, il s'agit de malades ayant des lésions oculaires beaucoup plus anciennes avec des séquelles post-inflammatoires définitives. Chez deux d'entre eux, la pupille est complètement obstruée par une masse opaque, probablement par un dépôt sur la face antérieure du cristallin, formé à la suite de nombreuses crises d'iritis. Chez le troisième une kératite ancienne, avec vaisseaux néoformés, obscurcit complètement les cornées qui paraissent presque aussi blanches que les sclérotiques. Il ne suffit plus, dans ces trois cas, d'arrêter seulement les lésions évolutives, mais pour rendre la vision à ces malades il faudra provoquer la résorption d'une quantité importante de tissus néoformés anciens. Chez ces trois personnes, l'examen complet de l'*œil* est impossible à cause de l'existence des néo-formations opaques et nous ne savons rien du véritable état de l'*œil*.

Malgré le pronostic très réservé de notre part des suites du traitement, les malades ont demandé d'essayer sur eux les injections de sulfamide.

OBSERVATION n° 6. — M. LAP..., il s'agit ici d'un homme de 37 ans, reconnu malade en 1932 quoique, d'après lui, les premiers symptômes de la maladie apparurent beaucoup plus tôt. La vue a commencé à baisser à partir de 1937, à la suite d'une crise d'iritis. En 1938, plusieurs

crises d'iritis. En 1939 une poussée lépreuse provoque des manifestations relevant surtout des lésions du système nerveux; la vue baisse progressivement. Depuis la fin de l'année 1939, le malade ne peut plus se diriger tout seul. L'évolution des lésions continue et actuellement il est complètement aveugle. *Œil gauche.* Cécité complète, la pupille est obstruée complètement par une tache blanche; l'œil n'aperçoit même plus la lumière. *Œil droit.* Le malade aperçoit vaguement la lumière par le coin externe et inférieur de l'œil, la pupille immobile est presque complètement obstruée par une masse blanche irrégulière.

La cornée des deux yeux est parfaitement transparente.

Il fallait donc agir sur le dépôt qui existe sur la face antérieure du cristallin pour pouvoir rendre la vision au malade, dépôt qui existe déjà depuis plus de 5 ans, donc lésions bien constituées. A partir du 8 juillet 1944, on procède à des injections hebdomadaires de septoplax à 15 o/o dans l'acétamide à 60 o/o. Les injections sont faites au pourtour des deux orbites, chaque fois à raison de 6-10 cm³ de la solution, en deux ou trois piqûres. Au mois d'août une semaine après la cinquième injection, le malade aperçoit mieux la lumière avec l'œil droit. Le bouchon qui obstruait la pupille de cet œil devient un peu moins opaque. Le 27 septembre, après la onzième injection, le malade peut distinguer par la partie externe et inférieure de l'œil les mouvements des objets. Les douleurs dans les yeux sont disparues. L'examen du 13 décembre après 18 injections donne les résultats suivants : *œil droit*, le malade peut distinguer vaguement par la partie externe et inférieure de l'œil les couleurs des objets. Il aperçoit la lumière sur toute la surface de la cornée et voit d'où elle vient et distingue le mouvement de la main à 1 m. Le dépôt qui obstrue la pupille paraît moins opaque et le malade prétend qu'il est moins large et laisse passer plus de lumière. *Œil gauche*, aucun changement.

Le malade respire normalement par le nez, tandis qu'avant le traitement il avait une rhinite intense. Le nez était toujours obstrué, de nombreuses croûtes gênant la respiration. Actuellement tout est rentré en ordre et cliniquement la rhinite est guérie.

OBSERVATION N° 7. — Mlle AGOST... Il s'agit ici d'une jeune femme de 19 ans, reconnue malade à 9 ans, atteinte d'une forme lépromateuse de la maladie. Les premiers troubles de la vision ont apparu en 1938. En 1940, on constate l'existence de petits nodules sur l'iris et une opacification du cristallin par formation du dépôt sur les faces antérieure et postérieure de celui-ci. La vue baisse progressivement, cependant en 1942, la malade a présenté une amélioration, mais de courte durée, de son acuité visuelle, suivie bientôt d'une aggravation. La vue continue à baisser et au mois d'avril 1943, la malade est devenue complètement aveugle.

Actuellement, la malade peut s'apercevoir que l'on allume une lumière dans une pièce, mais elle est incapable d'indiquer la direction des fenêtres par où la pièce est éclairée. Quand on passe la main devant ses yeux à 10-15 cm. elle aperçoit parfois le mouvement.

Les deux cornées sont très opacifiées, presque blanches, par une kéraïte ancienne, avec des vaisseaux néoformés dans l'épaisseur de la cornée, les yeux ont perdu leur forme régulière. Les sclérotiques sont injectées. Le traitement est commencé le 1^{er} juillet 1944, le 29 juillet 1944, après la quatrième piqûre la malade aperçoit mieux la lumière et

peut indiquer d'où vient la lumière, la direction des fenêtres, etc... Elle n'a plus de crises douloureuses. Au début du mois de décembre 1944, après la dix-septième piqûre, elle voit une lampe électrique allumée et les mouvements de la main entre la lampe et ses yeux. Elle s'aperçoit quand dans la rue elle passe de l'ombre au soleil. Mais la kératite est toujours très opaque, il est difficile de juger l'amélioration constatée par la malade. Les douleurs des yeux dont souffrait la malade avant le commencement du traitement sont complètement disparues. Evidemment, l'amélioration est faible, en ce qui concerne l'acuité visuelle, cependant elle est indéniable.

La figure, toute très infiltrée avant le commencement des injections de sulfamide, a beaucoup bénéficié de ce traitement. A présent l'infiltration est beaucoup moins accusée, surtout à la partie supérieure de la figure et la malade prétend qu'elle n'a plus la sensation de « peau tendue » sur la face comme elle l'avait avant. La figure est redevenue plus normale. Elle peut respirer librement par le nez, obstrué presque complètement avant.

OBSERVATION n° 8. — M. ME... Il s'agit ici d'un jeune homme de 24 ans, atteint de la lèpre lépromateuse depuis l'âge de 5 ans. L'acuité visuelle commence à baisser en 1936. En 1942, crise d'iritis aiguë à l'œil droit. Le malade est devenu complètement aveugle depuis le mois de février 1943. Actuellement on constate : *œil gauche*, il présente une kératite ancienne. La cornée est tout à fait blanche avec les vaisseaux néoformés. Le globe oculaire est irrégulier. *Œil droit*, cornée transparente. La pupille immobile très rétrécie est obstruée complètement par une masse blanchâtre constituée d'adhérences et il y a un dépôt important sur le cristallin. La vision est nulle, le malade n'aperçoit même plus la lumière.

Le malade est traité depuis le 6 juillet 1944. Le 12 décembre 1944 une semaine après la dix-huitième injection on constate que l'acuité visuelle n'a pas changé, le malade reste aveugle et l'obstruction de la pupille droite est toujours complète. La kératite ancienne, bien organisée, n'a pas changé. Cependant, le traitement a été suivi d'améliorations portant sur d'autres lésions. Comme les malades précédents, M. ME... avait une rhinite intense et des saignements fréquents du nez avant le commencement du traitement. Actuellement, il respire librement par le nez, ne mouche plus, les épitaxis ont cessé complètement. Le traitement a apporté, en outre, un grand soulagement, car le malade avait des douleurs très intenses dans l'œil gauche et moins fortes dans l'œil droit, ces douleurs ont complètement disparu.

Certains nodules, notamment au coude gauche, ont régressé sensiblement, quoiqu'ils n'aient jamais été traités localement. Les nodules situés aux deux genoux et traités avec les injections locales de septoplax sont, soit fortement en régression, soit complètement disparus après la cinquième injection de septoplax.

Quatre autres malades venus à notre consultation tout dernièrement ont reçu de 1 à 3 injections de sulfamide et on ne peut encore donner pour eux aucun résultat.

Les complications oculaires de la lèpre ne bénéficient sûrement

d'aucun traitement médical connu jusqu'à présent. La thérapeutique sulfamidée de ces lésions réalise un progrès indéniable.

Nos essais nous laissent même croire que la cécité dans la lèpre pourrait être évitée dans la plupart des cas en utilisant dès le commencement des troubles oculaires, les injections périorbitales de sulfamide.

CONCLUSIONS

1° Les injections hebdomadaires de para-amino-phényl-sulfamide en solution à 15 o/o au pourtour des orbites arrêtent l'évolution des complications oculaires de la lèpre et provoquent une régression, parfois importante, des lésions récentes.

2° La photophobie est rapidement guérie, de même que les larmolements.

3° La kératite interstitielle lépreuse *récente* régresse rapidement.

4° Les modifications pathologiques de l'intérieur du globe oculaire sont moins vite influencées que les lésions périphériques et l'iritis se calme par ce traitement plus lentement que la kératite et les larmolements. A la suite de ce traitement, on observe chez certains malades une clarification du vitré.

5° Treize malades ont été et sont encore traités par cette méthode. Parmi les cinq ayant des lésions récentes et dont quatre ont été pratiquement aveugles, un seul pouvait encore se diriger seul, quatre ont récupéré une acuité visuelle compatible avec l'existence sensiblement normale. Ils peuvent se passer de l'aide d'autrui, se diriger seuls et trois d'entre eux peuvent à nouveau lire, etc., une de ces cinq malades, traitée d'ailleurs moins longtemps que les autres, car elle n'a reçu en tout que 7 injections, a peut-être moins bénéficié de ce traitement. L'amélioration ne s'est déclarée chez elle qu'après la cinquième piqûre, mais elle est progressive et s'accroît après chaque nouvelle injection. Trois malades avec des lésions anciennes, aveugles depuis plusieurs mois ou même des années n'ont présenté que peu ou pas d'amélioration de leurs lésions oculaires. Les séquelles telles que les adhérences de la pupille, le dépôt sur le cristallin, la kératite sont peu influencées par le sulfamide surtout quand elles sont anciennes, donc bien organisées.

Les cinq derniers malades ne sont traités que depuis trop peu de temps (ils n'ont reçu que de 1 à 3 piqûres) pour qu'on puisse juger chez eux de l'efficacité du traitement, quoique deux d'entre eux présentent déjà une amélioration évidente.

6° D'autres lésions lépreuses situées à une certaine distance du point d'injection du médicament ont été guéries, ou améliorées sensiblement. La rhinite lépreuse, quand elle existait, a été cliniquement guérie chez tous les malades traités. Dans un cas, la recherche des bacilles de HANSEN a permis de constater une diminution très importante de ces germes dans le mucus nasal après 10 injections de sulfamide. Cette heureuse influence du traitement sulfamidé sur la rhinite lépreuse est très importante au point de vue prophylactique, car les lésions de la muqueuse nasale jouent, d'après les léprologues, un rôle important dans la dissémination des bacilles de HANSEN en dehors de l'organisme et donc, dans la propagation de la maladie.

Les nodules, les infiltrations de la peau de la figure sont aussi très améliorés par ce traitement. Ces lésions régressent et disparaissent parfois complètement. Leur disparition commence d'abord au voisinage des points d'injection du sulfamide et continue quand le nombre des injections augmente, en s'éloignant peu à peu de ceux-ci.

7° Les nodules situés sur le corps et sur les membres et non traités localement suivent chez certains malades le même sort que ceux de la figure quand le nombre d'injection est suffisamment élevé. Ces améliorations montrent que les injections sous-cutanées de sulfamide ne doivent pas être considérées comme un simple traitement de quelques lésions lépreuses isolées. L'efficacité de ce médicament dépasse le cadre d'une thérapeutique purement locale.

BIBLIOGRAPHIE

1. BORTHEN (L.). — 8^e Congrès Intern. Ophtalm. d'Edimbourg 1894. *Arch. f. Dermat.*, 1911, t. 406, p. 81.
2. SHELDON (H. P.). — *S. afric. med. Rec.*, 1925, t. 23, p. 447.
3. PAVLOV (N. M.). — *Arch. oftalm.*, 1930, t. 7, pp. 535 et 838; *Sovet. Vestn. oftalm.*, 1934, t. 4, p. 413 et 1935, t. 7, p. 317.
4. ROGERS (L.) et MUIR (E.). — *Leprosy*, Bristol-London, 1925.
5. MUKHERJEE (S. K.). — *Ind. med. Rec.*, 1926, t. 46, pp. 264, 271 et 281.
6. PINKERTON (F. J.). — *Arch. of Ophtalm.*, 1927, t. 56, p. 42.
7. JEANSELME (E.). — *La lèpre*. G. Doin et Cie édit., Paris, 1934.
8. FEDOSEEV (A. A.). — 1^{re} Bundeskongr. Mikrobiol., Leningrad, 1928, p. 231.
9. OČAPOVSKY (S.). — *Arch. Ophtalm.*, 1929, t. 5, p. 267.
10. UCHIDA (M.). — *Acta Soc. ophtalm. jap.*, 1930, t. 34, p. 257 et 1932, t. 36, p. 1092.
11. MORATAL (A.). — *Arch. oftalm. hisp.-amer.*, 1931, t. 31, p. 234.

12. KLINGMULLER (V.). — *Die Lepra*, Julius Springer édit., Berlin, 1930 et *Lepra*, Übersicht seit 1930; *Sonderabdruck a. d. Zentralbl. f. Haut. u. Geschlechtskrankh.*, 1938, t. 57, p. 323.
13. HAYASHI (F.). — *Intern. Jl. Leprosy*, 1935, t. 3, p. 165.
14. BROWNING (W. E.). — *Leprosy Review.*, 1935, t. 6, p. 160.
15. CHORINE (V.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, t. 29, p. 949.
16. FAGET (G. H.), JOHANSEN (F.) et ROSS (H.). — *Publ. Health. Rep.*, 1942, t. 57, p. 1892.
17. CHORINE (V.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1942, t. 126, p. 152.
18. CHORINE (V.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1942, t. 126, p. 454.
19. CHORINE (V.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1942, t. 126, p. 512.
20. CHORINE (V.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1943, t. 36, p. 46.
21. CHORINE (V.) et CHABAUD (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1943, t. 36, p. 82.

Discussion.

R. MONTEL. — Mes observations en Cochinchine me permettent, en ce qui concerne la lèpre oculaire, de confirmer les citations faites par M. CHORINE : les lésions oculaires de la lèpre et leur conséquence, la cécité, sont bien moins fréquentes sous les tropiques que dans les climats tempérés ou froids.

Le traitement mis en œuvre par l'auteur pour les lésions oculaires de la lèpre est suivi avec intérêt au Pavillon de Malte de l'hôpital Saint-Louis. Un certain nombre de malades de ce pavillon sont traités par M. CHORINE ; les examens ophtalmologiques faits à l'hôpital Saint-Louis n'ont pas révélé, chez eux, d'améliorations notables. Je crois qu'il convient d'être réservé sur l'appréciation des résultats de ce traitement. Dans la lèpre oculaire comme dans la lèpre cutanée, l'affection procède par poussées susceptibles d'améliorations et d'aggravations spontanées qu'il ne faut pas se hâter d'attribuer au traitement. Tout en souhaitant le plus bel avenir au traitement local par les sulfamides, je demande que l'on attende un plus long recul de temps pour le juger.

MÉNINGOENCÉPHALITE A *TRYPANOSOMA GAMBIENSE* (SOUCHE NEUROTROPE) OBSERVÉE CHEZ LE LAPIN

Par G. STEFANOPOULO, P. CAUBET et Mlle S. DUVOLON (*)

Les propriétés neurotropes d'une souche de *Tr. gambiense* entretenue au Laboratoire du professeur ROUBAUD (souche « Yaoundé ») ont été déjà mises en évidence aussi bien chez la souris (E. Rou-

(*) Séance du 14 février 1945.

BAUD et A. PROVOST, 1941 (1), G. J. STEFANOPOULO et J. ETEVÉ, 1943 (2) que chez le rat (E. ROUBAUD, G. J. STEFANOPOULO et S. DUVOLON, 1944 (3)). Cette souche se caractérise, comme il a été dit, par la lenteur de l'évolution de la maladie qu'elle communique chez ces rongeurs et par la fréquence inhabituelle des lésions nerveuses qu'elle provoque. Nous avons insisté, par ailleurs, sur la stabilité de ces caractères malgré le grand nombre de passages qu'elle a subis depuis plus d'une dizaine d'années.

Le neurotropisme de cette souche semble se manifester aussi à l'égard du lapin ainsi que le démontre l'observation que nous nous permettons d'insérer ici :

OBSERVATION. — Le lapin n° A/7, pesant 2 kg. 890, a été inoculé à trois reprises par voie sous-cutanée avec 1 à 2 cm³ de sang de cobaye fortement infecté de *Tr. gambiense* (souche « Yaoundé ») : le 1-6-43, le 19-10-43 et le 3-11-43. Une quatrième inoculation a eu lieu le 20-11-43 avec du sang de rat.

Les examens de sang faits toutes les semaines au cours des deux premiers mois et, par la suite, à date non fixe, sont toujours restés négatifs. L'animal suivi pendant 1 an n'a, à aucun moment, présenté de signes évidents de maladie ; en particulier, son poids était resté sensiblement le même (3 kg. au 12^e mois).

Le 30-6-44, c'est-à-dire 13 mois après la première inoculation et 7 mois 1/2 environ, après la dernière, nous notons une paralysie du train postérieur. L'animal se déplace à l'aide des pattes antérieures présentant ainsi une démarche « en phoque ». Il semble y avoir eu des troubles urinaires. La vessie est manifestement distendue. Les jours suivants la paralysie s'étend pour aboutir à une quadriplégie. Le lapin est sacrifié le 5-7-44.

Autopsie. — A l'autopsie on trouve une rate plutôt petite ; la vessie est considérablement distendue et contient 160 cm³ environ d'urine. Rien du côté des autres organes. On note pourtant à l'ouverture du crâne une forte congestion des méninges.

La recherche des trypanosomes faite extemporanément entre lame et lamelle est négative dans le sang du cœur et le suc pulmonaire. Par contre elle est positive dans le suc ganglionnaire, le suc hépatique et en particulier dans la matière cérébrale écrasée dans un peu d'eau physiologique.

Examen histopathologique. — L'examen du système nerveux a révélé les lésions suivantes :

Méninges. — On note des plaques de pachyméningite avec infiltration lympho-plasmocytaire et réaction conjonctivo-vasculaire disséminées de façon assez irrégulière. Toutefois celles-ci paraissent en rapport avec le voisinage des gros vaisseaux qui suivent la fente inter-hémisphérique ou les principaux sillons du cortex. Les lésions méningées se continuent avec les mêmes caractères au niveau du septum médian qui est très infiltré.

Cerveau. — Il existe des foyers isolés d'infiltration périvasculaires en différents points du cortex. Cette infiltration paraît bien avoir suivi les axes conjonctivo-vasculaires en partant des méninges car ce sont les

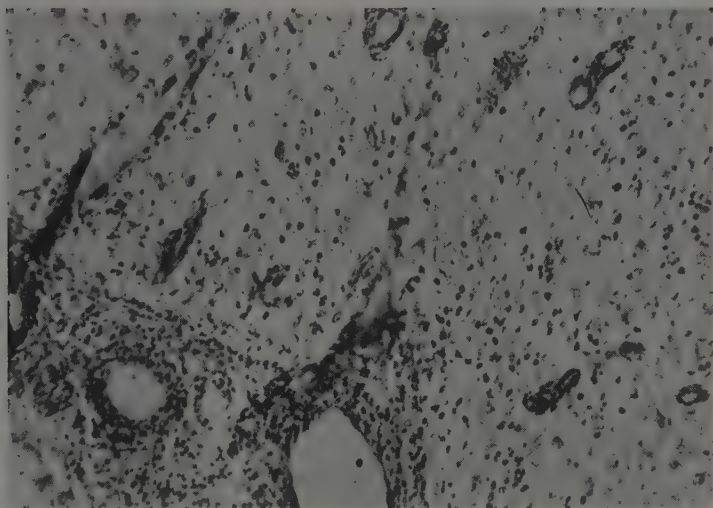


Photo JEANTET

Fig. 1. — Méningoencéphalite du lapin à *Tryp. gambiense*. Lapin sacrifié paralysé 13 mois après l'inoculation sous-cutanée de la souche « Yaoundé ». Cerveau : plage de méningite ayant entraîné une infiltration de la région sous-jacente. Hémalun-éosine. Gr. $\times 160$.

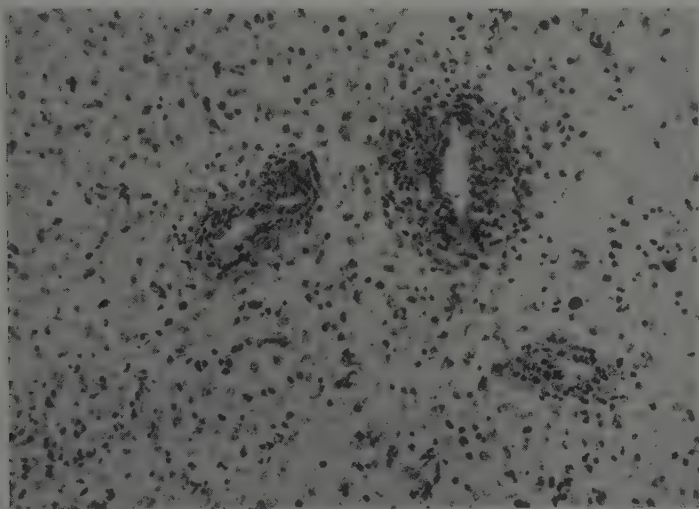


Photo JEANTET

Fig. 2. — Même cas que figure 1. — Cerveau : gros manchons périvasculaires dans le cortex. Hémalun-éosine. Gr. $\times 185$.

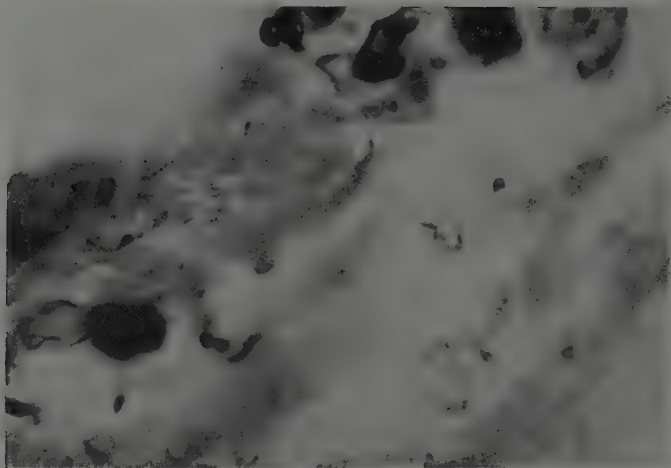


Photo JEANTET

Fig. 3. — Même cas que figure 1 et 2 (Pl. I). — Cerveau : présence de nombreux trypanosomes dans les lésions méningées. Color. MAY-GRÜNWARD-GIEMSA. Gr. $\times 1550$.



Photo JEANTET

Fig. 4. — Même cas que figure 1, 2 (Pl. I) et figure 3 (Pl. II). — Présence de trypanosomes dans la masse du cerveau à côté d'un infiltrat. Color. MAY-GRÜNWARD-GIEMSA Gr. $\times 1550$.

régions sous-jacentes aux plaques de pachyméningite qui montrent le plus de lésions (Pl. I, fig. 1). On trouve en plein tissu nerveux des vaisseaux entourés d'une ou deux couches de plasmocytes. Mais dans certains endroits on note de véritables manchons péri-vasculaires constitués de cellules de type lympho-plasmocytaire (Pl. I, fig. 2).

Les noyaux gris et la corné d'Ammon paraissent normaux.

Bulbe et moelle. — Rien de particulier.

L'épendyme. — Ne semble pas touché et reste à une seule assise de cellules; mais on note des images de désintégration au niveau des parois des ventricules latéraux avec légère infiltration diffuse.

La coloration au Nissl a montré un aspect à peu près normal des neurones. Nous n'avons pas trouvé de cellules mûriformes de Mott dans le système nerveux, éléments que nous avons signalés assez fréquemment chez les rats infectés avec la même souche de trypanosomes (4).

Recherche des trypanosomes dans le système nerveux. — L'examen des coupes du système nerveux colorées au GIEMSA après fixation au sublimé alcoolique nous a permis de noter la présence de trypanosomes en quantité parfois considérable dans les régions infiltrées des méninges (Pl. II, I, fig. 3). En outre, des trypanosomes isolés sont visibles en pleine substance cérébrale non loin des péri-vascularites (Pl. II, I, fig. 4). On en observe parfois jusqu'à 5 à 6 dans un champ microscopique (immers. 1/15, ocul. 8).

La présence de trypanosomes dans les lésions cérébrales et méningées contraste avec leur absence dans la lumière des vaisseaux. Ceci concorde avec les observations nécropsiques qui ont montré de nombreux protozoaires dans la pulpe cérébrale et leur absence dans le sang du cœur. C'est exactement le contraire de ce que nous voyons habituellement avec les souches ordinaires de *Tr. gambiense* du laboratoire (souches à évolution rapide ou septicémiques).

Les lésions histopathologiques du système nerveux que nous venons de décrire chez le lapin rappellent étonnamment celles que l'on rencontre chez l'homme dans la maladie du sommeil et aussi dans la paralysie générale (*).

Du côté des autres organes, l'examen histopathologique a montré la présence de cellules de MOTT, en petit nombre; dans la rate et un certain degré de congestion des reins et du foie; dans ce dernier on remarque un début de transformation adénomateuse des canaux biliaires d'origine indéterminée (pas de coccidiose).

* * *

En résumé, il s'agit d'une méningo-encéphalite observée chez le lapin à la suite de l'inoculation sous-cutanée d'une souche neuro-

(*) Nous remercions le professeur LHERMITTE et le docteur AJURIAGUERRA qui ont bien voulu examiner nos coupes.

trope de *Tr. gambiense*, et dont l'évolution a duré près d'un an. Les lésions constatées sont caractérisées par une infiltration périvasculaire de cellules lympho-plasmocytaires à la fois méningée et corticale avec présence, dans les méninges et la masse du cerveau, de nombreux trypanosomes. Ces lésions rappellent celles que l'on observe chez l'homme dans la maladie du sommeil et que nous avons déjà décrites chez la souris et le rat. Les affinités neurotropes de la souche « Yaoundé » de *Tr. gambiense*, très marquées pour ces derniers se manifestent donc également vis-à-vis du lapin.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ROUBAUD (E.) et PROVOST (A.). — Ce *Bulletin*, 1941, **34**, 48.
2. STEFANOPOULO (G. J.) et ETÉVÉ (J.). — Ce *Bulletin*, 1943, **16**, 43.
3. ROUBAUD (E.), STEFANOPOULO (G. J.) et DUVOLON (Mlle S.). — Ce *Bulletin*, 1944, **37**, 292.
4. STEFANOPOULO (G. J.), CAUBET (P.) et DUVOLON (Mlle S.). — Ce *Bulletin*, 1944, **37**, 296.

Institut Pasteur.

Discussion.

M. ROUBAUD. — M. STEFANOPOULO a-t-il observé chez le lapin les différences morphologiques du trypanosome de Yaoundé ?

M. STEFANOPOULO. — Comme l'a signalé l'année dernière notre collègue CAUBET (v. ce *Bulletin*, 1944, **37**, 285), la souche neurotrope « Yaoundé » semble, en effet, se caractériser également par ses propriétés morphologiques. Je rappelle, que d'après cet auteur, elle comprend, en particulier, des formes longues atteignant 20 à 34 μ et dont la moyenne se situe à 28,3 μ . Les mensurations ont été faites sur les dessins à chambre claire à l'aide d'un curvimètre. Par le même procédé une souche « septicémique » ordinaire du Laboratoire (s. « Anvers ») a donné comme longueur 16 à 30 μ , moyenne 23,4 μ . M. JEANTET a procédé plus récemment à des mensurations du trypanosome « Yaoundé » après que celui-ci ait été passé par le lapin. Il a employé aussi le curvimètre mais en opérant directement sur des photographies (g. $\times 2.100$) de préparations colorées au MAY-GRÜNWARD-GIEMSA que nous lui avons fournies. Il mesure, d'une part, la longueur totale sur l'axe médian y compris le flagelle et, d'autre part, la largeur au niveau du noyau. M. JEANTET trouve ainsi une longueur moyenne de 28,57 μ sur 1,27 μ pour la souche « Yaoundé » (19 éléments mesurés). Pour la souche septicémique « Anvers » mesurée de la même façon il a

trouvé 20,2 μ sur 1,33 μ (11 éléments mesurés). La souche neurotrophe « Yaoundé » conserve donc toujours ses caractères morphologiques initiaux qui la différencient comme il a été dit à ce point de vue de la souche septicémique « Anvers » du Laboratoire.

M. ROUBAUD. — M. STEFANOPOULO a-t-il eu l'occasion d'inoculer la souche Yaoundé à d'autres animaux que les petits rongeurs ?

M. STEFANOPOULO. — Nous avons inoculé récemment un *Erythrocebus patas* par voie sous-cutanée, avec la même souche. Ce singe a fait une trypanosomiase aiguë du type septicémique ayant provoqué la mort au 9^e jour de l'inoculation. A l'examen histopathologique comme on pouvait s'y attendre, nous n'avons pas trouvé de lésions au niveau du névraxe. Je rappelle que le *patas* avait été jadis proposé par A. THIROUX et L. D'ANFREVILLE (ce *Bulletin*, 1909, 2, 129) comme l'animal de choix pour le diagnostic de la maladie du sommeil.

L'ALBUMINURIE DE LA TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE

A. T. ANNAMENSE DU LAPIN :

ACTION DES AGENTS TRYPANOCIDES.

II. ACTION DE LA SYNERGIE MORANYL-ANTHIOMALINE (1)

Par L. LAUNOY (*)

Nous apportons dans cette note l'exemple d'un animal dont la trypanosomose fut traitée seulement à la période cachectique. L'albuminurie était présente ; le traitement, pratiqué avec ménagement, détermina la régression rapide du syndrome rénal.

Lapin n° 12, mâle. — Poids 2 kg. 800 le 9 mai 1944. Est infecté le 11 à 11 h. 30, par voie veineuse, avec 1 million de germes de *T. annamense* normal. Le 22, apparition d'un œdème sus-orbitaire droit. L'œdème s'étend rapidement à droite et à gauche ; le 23, il envahit les 2/3 de la partie interne de l'oreille droite et le 1/3 de la partie interne de l'oreille gauche. Les bourses sont externes et œdématisées.

Dans la sérosité de l'œdème de la base de l'oreille droite, on observe des trypanos. Le 23, l'urine est louche par chauffage à 100°, en milieu acétique, chloruré sodique : le louche se renforce par refroidissement et s'éclaircit par chauffage. Appliquées sur l'urine acétique, la réaction de ZOTNER est positive en 5 minutes, celle de GRIMBERT-DUFAU est négative.

Le 24, rares trypanos dans la sérosité des œdèmes.

(1) Voir *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, nos 11-12, 1944.

(*) Séance du 14 février 1945.

Ce même jour, l'addition de NO_3H à l'urine provoque un anneau immédiat. Rien avec l'acide acétique à chaud et en présence de ClNa .

Le 26, pas d'aggravation des œdèmes. Hyperhémie des bords palpébraux. Dans l'urine, le NO_3H donne une forte réaction. Le chauffage à ébullition en milieu acide et chloruré sodique donne un louche qui floccule. Une partie, mais non la totalité du flocculat se dissout à chaud, mais, à 100° , il reste un fin granulum qui s'amasse en flocons vers 80° . Ce flocculat lavé, débarrassé des sels, séché à l'alcool, puis à l'éther, donne une masse amorphe, légère, brûlant sans résidu.

Le 1^{er} juin, œdème du museau, blépharospasme de l'œil droit, légère conjonctivite à droite et à gauche. Le taux de l'albumine dans l'urine est égal à 1 g. 66 o/oo.

Depuis ce moment, l'albuminurie s'installe en permanence et son taux varie, jusqu'au 10 inclus, de la manière suivante :

Date	Taux albumine o/oo en grammes	Taux de NaCl en 24 heures en grammes	Taux de l'urée en 24 heures en grammes	Volume urinaire en 24 heures en centimètres cubes
1-2-VI	0,50	0,30	1,42	55
2-3	traces nettes	0,59	1,50	98
5-6	0,76	0,54	1,86	56
6-7	0,64	0,66	1,23	57
7-8	0,54	1,19	2,37	112
8-9	1,63	0,33	1,75	39
9-10	1,13	0,27	2,94	60

En somme, du 2 au 3 juin, l'albumine régresse ; en même temps, on note une diminution des œdèmes de la tête ; les yeux qui étaient fermés par du blépharospasme s'ouvrent le 5 juin ; l'état général est meilleur ; pas d'hyperthermie. Mais l'albumine est nettement installée, à faible taux, il est vrai. En même temps, oligurie nette et dès, le 9 juin, gêne respiratoire. A partir du 10, conjonctivite purulente ; œil droit complètement fermé, paupières fermées par du muco-pus.

A partir du 10, les œdèmes de la tête s'accroissent ; l'oreille droite est atropécique ; aux deux oreilles, large œdème blanc et dur.

Le 16, la ponction de ces œdèmes ramène un liquide séro-sanguin, contenant des Flagellés, non rares. Pendant ces quatre derniers jours, l'albuminurie a donné les chiffres suivants : 12 à 13, 1 g. 10 ; 13 à 14, 0 g. 48 ; 14 à 15, 0 g. 56 ; 15 à 16, 0 g. 65. Puis du 19 au 25, on a les chiffres suivants :

Date	Taux albumine o/oo en grammes	Taux de NaCl en 24 heures en grammes.	Taux d'urée en 24 heures en grammes	Volume urinaire en 24 heures en centimètres cubes
19-20-VI	1,14	0,80	1,44	61
20-21	1,32	1,04	1,91	71
21-22	0,90	1,20	2,11	68
22-23	1,50	0,75	0,73	28
23-24	1,50	0,81	0,63	32

Le 26 juin, donc au 47^e jour de l'infection, à 15 h. 30, on injecte 0 g. 003 d'anthiomaline 0/00, par voie intramusculaire et 0 g. 005 de moranyl 0/00, sous la peau.

Le 30, on injecte 0 g. 005 de moranyl (en tout) par voie sous-cutanée, et 0 g. 003 d'anthiomaline (en tout) par voie intramusculaire.

Les dosages donnent du 26 juin au 6 juillet, les chiffres suivants :

Date	Albumine 0/00 en grammes	NaCl en grammes en 24 heures	Urée en grammes, en 24 heures	Urine en centimètres cubes pour 24 heures
26-27-VI	1,60	0,05	1,23	26
27-28	5,90	0,25	2,75	36
28-29	3,87	0,29	1,10	17
29-30	0,48	0,31	0,65	32
30-I-VII	0,65	1,20	1,52	132
3-4	0,48	0,81	1,31	103
5-6	0,68	0,94	1,10	82

Le 6 juillet, on injecte à nouveau, par voie sous-cutanée : 0 g. 005 moranyl 0/00 et 0 g. 003 d'anthiomaline 0/00. L'animal présentait encore de l'albumine et du jetage nasal ; il ne grossissait plus.

Du 9 au 10 juillet, l'urine ne renferme plus que des traces indosables d'albumine. Le 13 juillet : l'urine est recueillie par sondage vésical ; l'acide nitrique y donne un léger anneau blanc en 10 minutes. Il n'y a pas de trypan dans le sang, ni dans la sérosité des œdèmes qui persistent légers à la base des oreilles et dans la région sus-orbitaire.

On injecte ce jour 0 g. 40 de tryparsamide.

L'urine du 17 (sur urine fraîchement émise) ne contient pas d'albumine. L'animal est en très bon état, tout œdème a disparu ; les organes génitaux sont nets ; la marge de l'anus est désinfiltrée ; les poils repoussent sur toutes les régions alopéciques. Le 27 juillet, l'animal pèse 2 kg. 400 ; le 27 juin, il pesait 2 kg. 030. Le 25 septembre, il pèse 2 kg. 650. Le 29 novembre, il pèse 2 kg. 950. Le volume d'urine recueilli ce jour est égal à 250 cm³. L'action de NO³H est négative. Cependant, le chauffage sur 50 cm³ en milieu acide acétique donne un précipité d'albumine de 0 g. 14 0/00.

Actuellement, 16 janvier 1945, l'animal pèse 3.000 g.

Ajoutons que pendant la période expérimentale proprement dite, les aliments furent constitués, de mai au 15 juin, par : avoine, chou, salades variées. A partir du 15 juin, avoine, fanes de carottes, cosses de petits pois, feuilles de radis, de temps à autre des choux, épluchures de pommes de terre, donc alimentation pauvre et relativement peu hydratée.

En conclusion, ce lapin infecté par *T. annamense* a présenté, comme ceux de nos précédentes recherches, un symptôme rénal très net : oligurie, albuminurie. Le traitement par la méthode synergique moranyl-anthiomaline qui cumule deux substances toxi-rénales, a déterminé comme après moranyl seul, en même

temps que la disparition des symptômes cutanés, oculaires, génitaux et respiratoires, la diminution très rapide d'albumine dès la première injection.

Toutefois, l'injection médicamenteuse fut immédiatement suivie d'une pointe très sensible du taux de l'albumine urinaire, pendant les 48 heures qui ont suivi le premier traitement. Si l'on se rappelle avec quelle rapidité le Sb blanchit le sang des animaux infectés, il est vraisemblable que cette augmentation du taux d'albumine provient de la désintégration des corps trypaniques et de l'élimination des produits de lyse ; on observe en même temps de l'oligurie.

Transportée en clinique humaine, cette notion expérimentale commande, à la première injection de moranyl-Sb, une posologie de grande prudence. Chez notre lapin, après les pointes d'albuminurie, le taux chute dès le troisième jour après le traitement, de façon très importante, et cède presque totalement à un troisième traitement.

En résumé, le lapin a reçu, en trois fois, du 26 juin au 6 juillet, environ 0 g. 0075 d'anthiomaline et 0 g. 012 de moranyl 0/00 en l'espace de 10 jours. La persistance de légers œdèmes à la base des oreilles et de la région sus-orbitaire et aussi la persistance de traces d'albumine nous fait injecter 0 g. 40 de tryparsamide (en tout) le 13 juillet ; à partir de ce moment, les derniers vestiges de l'infection régressent, l'animal prend du poids. Nous noterons tardivement un léger louche de l'urine en présence d'acide acétique et de ClNa à l'ébullition.

Pratiqué en période cachectique, au moment où l'albuminurie est nette et constante, le traitement de la trypanosomose par la synergie moranyl-anthiomaline, a été rapidement suivi de la disparition du syndrome rénal en même temps que des manifestations cutanées, oculaires, génitales, etc...

La synergie médicamenteuse moranyl-anthiomaline n'est donc pas exclue du traitement d'une trypanosomose, même en présence d'une albuminurie, lorsque la posologie des agents trypanocides employés en synergie est correctement appliquée (1).

(1) Voir au sujet de l'application humaine de la synergie moranyl-anthiomaline le mémoire de Y. BERTRAND. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, vol. XXXI, 1938, n° 6, p. 522.

ESSAIS DE TRAITEMENT DES OXYUROSES PAR LA THIODIPHÉNYLAMINE

Par J. GUILHON (*)

La thiodiphénylamine utilisée pour la première fois contre les Helminthes, aux Etats-Unis, en 1938, par HARWOOD, SWANSON et JERSTAD a fait l'objet, depuis cette époque, de multiples travaux tant à l'étranger (Angleterre, Australie, Canada, Etats-Unis, Allemagne, Suède, Suisse) qu'en France où, en 1942, nous avons, avec LAGNEAU, attiré l'attention sur cette substance en montrant qu'elle était aussi active contre les Coccidies du lapin.

Avec PRIOUZEAU nous avons confirmé cette nouvelle propriété antiparasitaire dans le traitement de la coccidiose des Bovidés et prouvé que l'œsophagostomose nodulaire des mêmes animaux, jusqu'alors incurable, pouvait être guérie par un traitement à la thiodiphénylamine. Chez les Equidés et les Bovidés nous avons précisé, avec le même auteur, les bons effets de la thiodiphénylamine indiqués par les chercheurs étrangers, puis par VELŮ, TRAIN, JACQUET et QUARANTE, en France, et déterminé la dose minimum active à utiliser dans le traitement de la plupart des entérites parasitaires des grands herbivores domestiques.

Il ne semble pas que la plupart des auteurs qui se sont intéressés à l'étude de la thiodiphénylamine se soient spécialement attachés à mettre en évidence sa toxicité à l'égard des diverses espèces d'oxyures.

Dans les recherches que nous avons entreprises dans le but de préciser la valeur oxyuricide de la thiodiphénylamine nous nous sommes adressés d'abord aux diverses espèces animales domestiques parasitées par ces Nématodes, c'est-à-dire le cheval, le lapin, le poulet puis, à l'homme chez lequel les oxyures sont aujourd'hui extrêmement fréquents.

Chez de nombreux Equidés nous avons remarqué qu'à chaque fois que la thiodiphénylamine était utilisée à la dose de 5 cg. par kilogramme de poids vif dans le traitement des Strongylidoses du gros intestin (*Strongylus*, *Trichonema*) les œufs pondus par les femelles d'*Oxyurus equi* étaient moins nombreux, ce qui, cliniquement, se manifeste par la disparition du crachat anal ou sa réduction très sensible. Sans avoir pu préciser exactement la dose nécessaire de thiodiphénylamine pour obtenir l'évacuation totale des oxyures chez le cheval, il est certain que son administration à

(*) Séance du 11 avril 1945.

la dose de 5 cg. par kilogramme de poids vif produit un effet indéniable.

A deux lapines âgées de 7 mois, pesant respectivement 2 kg. 800 et 2 kg. 600, dont les fèces renfermaient quelques femelles d'oxyures (*Passalurus ambiguus*) nous avons administré, 3 jours consécutifs, les 6, 7, 8 mai 1942 le matin à jeun, mélangée à du son légèrement humecté, 15 cg. de thiodiphénylamine, soit environ 5 cg. de cette substance par kilogramme de poids vif ; ce qui correspond à la dose minimum active que nous avons établie avec PRIOUZEAU comme étant nécessaire et suffisante pour débarrasser les Equidés de leurs Strongylidés intestinaux.

Les lapines qui ont absorbé le mélange de médicament et de son frisé, chaque matin, ont commencé à évacuer des oxyures morts dès le 2^e jour du traitement. Ceux-ci d'abord très nombreux sont devenus rares le 5^e jour pour disparaître complètement les jours suivants. Les lapines changées de cage pour éviter la réinfestation et observées fréquemment n'ont plus éliminé d'oxyures jusqu'au mois d'avril 1944. Ce résultat encourageant nous a incité à essayer le même traitement chez les oiseaux qui ne sont point parasités par les Oxyuridés, mais par des Nématodes très voisins biologiquement, les *Heterakis* dont l'habitat et le mode de nutrition sont identiques à ceux des oxyures des Mammifères.

Chez deux poulets de 6 mois, porteurs de nombreux *Heterakis gallinæ*, qui ont reçu 5 cg. de thiodiphénylamine par kilogramme de poids vif, dans les mêmes conditions que les lapines, nous n'avons constaté aucune variation dans le nombre des œufs éliminés, chaque jour, pendant une semaine, après le traitement. Nous avons alors augmenté les doses et cinq coqs de race Sussex âgés de 18 mois ont absorbé, pendant 2 jours consécutifs, 250 à 300 g. de leur pâtée habituelle contenant des doses différentes de thiodiphénylamine. Les résultats de cette deuxième expérience sur les oiseaux sont rassemblés succinctement dans le tableau suivant :

Désignation des oiseaux	Doses	Nombre d'œufs par gramme d'excréments		Nombre de parasites éliminés
		Avant le traitement	Vingt jours après	
Coq n° 1 . . .	3 g. $\times$ 2	72	0	nombreux
Coq n° 2 . . .	0 g. 75 $\times$ 2	10	0	15
Coq n° 3 . . .	0 g. 50 $\times$ 2	8	0	54
jeune de 15 h.				
Coq n° 4 . . .	0 g. 25 $\times$ 2	9	0	2
jeune de 15 h.				
Coq n° 5 . . .	0 g. 125 $\times$ 2	8	quelques œufs	nombreux
jeune de 15 h.				

Cette expérience tend à montrer que la dose de 25 cg., répétée 2 jours de suite, est un minimum au-dessous duquel il ne faut pas descendre si l'on veut obtenir l'élimination totale des parasites. Dans une troisième expérience nous nous sommes adressés à 12 poules de races diverses, âgées de 1 à 3 ans, parasitées par *Heterakis gallinæ* et *Ascaridia lineata*, qui étaient somnolentes et présentaient de la diarrhée depuis plusieurs jours. Les 12 sujets ont reçu à partir du 17 juin 1943, mélangée à leur pâtée habituelle, 50 cg. de thiodiphénylamine pendant 5 jours consécutifs, le matin à jeun. La diarrhée a cessé dans la semaine du traitement et la moyenne des œufs pondus chaque jour s'éleva très sensiblement.

Sans qu'il soit besoin d'insister, ces trois expériences confirment les résultats obtenus par MAC CULLOCH et NICHOLSON qui ont montré, pour la première fois, aux Etats-Unis, en 1940, l'action de la thiodiphénylamine sur *Heterakis gallinæ*.

Chez les oiseaux pour des raisons qui n'ont pas encore été précisées la dose minimum active à utiliser n'est plus de 5 cg., mais 5 fois ou même 10 fois plus élevée dans les cas de parasitisme intense.

Les résultats encourageants obtenus avec la thiodiphénylamine dans le traitement des oxyuroses animales et plus particulièrement dans celles des oiseaux nous ont incité à essayer cette même substance contre l'oxyure de l'homme *Enterobius vermicularis* de plus en plus fréquent en France dans toutes les classes de la société. Avant d'utiliser la thiodiphénylamine dans le traitement de l'oxyurose humaine nous avons voulu vérifier les conséquences de son administration, à la dose de 5 cg. par kilogramme de poids vif, sur une personne non parasitée et en bonne santé. Nous avons, à cet effet, absorbé sans excipient, trois matins consécutifs, sans être à jeun, 4 g. de thiodiphénylamine très voisine de la pureté chimique. Pour que la déglutition de la poudre très légère, mais insipide et inodore, soit plus facile nous absorbions après chaque ingestion d'une petite quantité de médicament, deux ou trois cuillerées à soupe d'eau. Après cette administration nous n'avons ressenti aucun malaise ; seule notre urine, les 2^e, 3^e, 4^e et 5^e jours après le traitement, était colorée en rouge ainsi que nos selles. L'absence de cristaux d'hémine recherchés jusqu'à la disparition de la coloration nous a permis de conclure que la couleur rouge n'est pas due à l'hémoglobine mais à des dérivés de la thiodiphénylamine. Convaincu que cette substance que nous avons absorbée à la dose de 12 g., répartie en trois prises, n'était pas dangereuse, nous avons accepté de traiter tout d'abord plusieurs personnes parasi-

Désignation et sexe des personnes traitées	Age	Poids	Antériorité du para- sitisme	Traitements antérieurs	Date du traitement à la thiodiphé- nylamine	Doses journalières	Dose totale	Dispari- tion du prurit après le traitement	Réappa- rition du prurit après le traite- ment
Mme F. . .	54 ans	60 kg.	2 ans	thymol, violet de gentiane	mars 1943	3 g. X 3	9 g.	3 ^e jour	2 mois
M. L. . .	23 »	65 »	9 mois	« chrysemine » « Ethone », calomel, violet de gentiane lavements	mars 1943	3 g. X 3	9 »	3 ^e »	
M. H. . .	22 »	80 »	6 »	aucun	juin 1943	4 g. X 3	12 »	2 ^e »	
M. P. . .	22 »	63 »	8 »	aucun	juin 1943	3 g. X 3	9 »	2 ^e »	
Mme C. . .	42 »	69 »	30 ans	nombreux	juin 1943	3 g. X 5 X 3	10 g. 5	1 ^{er} »	
M. F. . .	24 »	68 »	14 mois	violet de gentiane	février 1944	3 g. X 25 X 3	9 g. 75	3 ^e »	4 mois
M. G. . .	23 »	80 »	5 »	aucun	mai 1944	4 g. X 3	12 g.	4 ^e »	
M. R. . .	59 »	79 »	40 ans	vermifuge spécialisé	avril 1944	4 g. X 3	12 »	3 ^e »	
M. B. . .	36 »	72 »	14 »	« tous les traitements connus »	novembre 1944	4 g. X 3	12 »	4 ^e »	2 mois
Mme B. . .	40 »	55 »	13 »	aucun	décembre 1944	3 g. X 3	9 »	2 ^e »	
M. B. . .	15 »	54 »	4 »	aucun	décembre 1944	3 g. X 3	9 »	2 ^e »	
Mlle B. . .	22 »	55 »	4 »	aucun	décembre 1944	3 g. X 3	9 »	3 ^e »	
Mme G. . .	43 »	58 »	3 »	violet de gentiane	février 1945	3 g. X 3	9 »	»	
M. M. . .	22 »	61 »	4 mois	violet de gentiane	février 1945	3 g. X 3	9 »	»	
M. H. . .	22 »	80 »	5 »	aucun	février 1945	4 g. X 3	12 »	3 ^e »	
Mme H. . .	28 »	55 »	5 »	aucun	février 1945	3 g. X 3	9 »	3 ^e »	
M. R. . .	63 »	76 »	3 »	aucun	mars 1945	4 g. X 3	12 »	3 ^e »	
Mlle R. . .	17 »	52 »	3 »	aucun	mars 1945	3 g. X 3	9 »	2 ^e »	
Mlle R. . .	12 »	35 »	3 »	aucun	mars 1945	2 g. X 3	6 »	4 ^e »	
M. L. . .	34 »	58 »	1 »	aucun	mars 1945	3 g. X 3	9 »	2 ^e »	
Mme L. . .	34 »	54 »	1 »	aucun	mars 1945	3 g. X 3	9 »	2 ^e »	
Mlle L. . .	4 »	18 »	6 »	violet de gentiane	mars 1945	0 g. 75 X 3	2 gr. 15	1 ^{er} »	

tées depuis longtemps par des oxyures dont elles n'avaient jamais pu se débarrasser complètement malgré les nombreux vermifuges essayés sans succès. Nous leur avons conseillé de prendre 3 jours de suite, le matin à jeun, de la thiodiphénylamine mélangée à de la confiture ou à toutes autres substances de leur choix. Chaque personne traitée dans ces conditions a très facilement absorbé l'anthelminthique à la dose de 5 cg. par kilogramme de poids vif. Nous donnons ci-dessous la liste des personnes traitées avec leur âge, leur poids, les doses absorbées, les traitements antérieurs subis, la date de disparition du prurit anal et celle de sa réapparition, s'il y a lieu.

En résumé, sur les 22 personnes que nous avons traitées et suivies, quatre d'entre elles ont eu de nouveaux accès de prurit anal entre deux et quatre mois après le traitement à la thiodiphénylamine. Dans ces conditions peut-on invoquer une rechute due à des femelles d'oxyures restées vivantes après le traitement ? C'est peu vraisemblable étant donné le temps qui s'est écoulé entre le traitement et la réapparition du prurit anal. Il s'agit plutôt, croyons-nous, de réinfestations de personnes vivant dans un milieu très contaminé. Ce qui nous incite à admettre cette dernière hypothèse, c'est que les sujets qui ont présenté un nouvel accès de prurit après le premier traitement à la thiodiphénylamine ont été immédiatement soulagés après l'ingestion de la première ou de la deuxième dose de la seconde intervention.

Pour montrer l'efficacité vraiment remarquable de la thiodiphénylamine dans le traitement de l'oxyurose humaine nous croyons utile de rapporter brièvement l'histoire de deux personnes massivement parasitées qui ont essayé sans succès tous les traitements qui leur ont été proposés.

OBSERVATION I. — M. B..., gardien de la paix, âgé de 36 ans, de forte constitution, pesant 72 kg., est infesté depuis 14 ans par des oxyures. Après un séjour d'un an à l'île Maurice en 1924, puis à la Réunion de 1925 à 1927 où il contracte le paludisme et la dysenterie amibienne dont il a failli mourir, il séjourne au Maroc pendant deux ans et revient en France en 1929. Un an après son retour il, ressent pour la première fois, un prurit anal peu violent, seulement importun à la fin de chaque mois, à l'époque de la pleine lune. M. B... n'a commencé à s'inquiéter de son parasitisme que vers le début de l'année 1935, époque à laquelle il présenta des vertiges parfois assez intenses pour provoquer des chutes sur le sol ; s'amaigrissant progressivement, dormant difficilement et victime de fréquents cauchemars, M. B... a dû garder le lit pendant trois jours en 1936. Après ce repos il évacua une très grosse quantité de « petits vers » dans ses selles glaireuses. Cette constatation le décida à se faire soigner. De 1936 au mois d'octobre 1943 M. B... a absorbé,

à plusieurs reprises, les médicaments suivants : bismuth Thulasse, calomel pendant six mois, Aethone combiné avec l'absorption de calomel, bismuth complété par des lavements d'eau d'Enghien, d'eau sulfureuse. Malgré tous ces traitements, le malade ne fut jamais débarrassé de ses oxyures; présentant de plus en plus fréquemment des moments de dépression physique et morale, M. B... perdit confiance dans les traitements médicaux jusqu'alors prescrits et eut recours, pour faire disparaître son prurit, à des lavements d'eau d'anis, d'eau de javel à raison d'une cuillerée à café par litre d'eau. Découragé devant les insuccès qui s'accumulent, M. B... s'adressa à « la doyenne des Herboristes » qui lui ordonne une tisane de plantes qu'il va prendre tous les trois jours, chaque mois, pendant six mois. Après chaque traitement le malade a pu remarquer une évacuation d'oxyures vivants, mais chaque cure semble provoquer l'apparition de vertiges et de nausées qui persistent toute une matinée après l'absorption de la tisane. M. B... abandonna ce traitement pour absorber des doses massives de vermifuge spécialisé. Après ce traitement il constate une évacuation importante d'oxyures vivants et peut dormir, sans se gratter, pendant une quinzaine de jours seulement. En octobre 1943, on lui conseille d'utiliser une spécialité à base de violet de gentiane. M. B... en absorbe six jours de suite, chaque mois, pendant quatre mois, sans jamais constater aucune évacuation ni diminution du prurit anal, alors qu'au contraire les moments de dépression réapparaissent. Lorsque M. B. vint, par relation, nous demander de bien vouloir le délivrer de ses oxyures qui l'importunent depuis 14 ans, il avait un appétit irrégulier, éliminait du sang dans ses selles, et depuis 6 mois, malgré les traitements qu'il subissait, ne pouvait dormir qu'en se donnant toutes les nuits cinq ou six lavements d'eau ordinaire.

Nous lui avons alors conseillé d'absorber 3 jours de suite (1^{er}, 2, 3 novembre 1944), le matin à jeun, 4 g. de thiodiphénylamine. Le soir du 1^{er} novembre le prurit était moins violent et M. B... n'a pas eu recours aux lavements pour dormir. le 2^e jour du traitement le prurit était encore moins intense et dans la nuit du 3 au 4 novembre il n'a plus rien ressenti. Dans ses selles très foncées, presque noires, M. B... a constaté pendant toute la durée du traitement et deux jours après de nombreux oxyures morts; ses urines ont été très faiblement colorées et il resta légèrement constipé pendant trois jours.

Après ce traitement qui le libéra, pour la première fois depuis 14 ans, de ses parasites, M. B... manifesta de nouveau de l'entrain et un appétit régulier. Le 25 décembre 1944 un léger prurit anal se manifesta le soir au lit et le matin au réveil. M. B... absorbe alors trois nouvelles doses de 4 g. de thiodiphénylamine; après l'administration de la deuxième dose le prurit a disparu complètement; le lendemain de l'absorption de la troisième dose de nombreux oxyures morts étaient évacués avec les selles par ailleurs normales. Un nouvel et léger accès de prurit anal apparu à la fin du mois de février a été immédiatement calmé par l'absorption d'une seule dose de 4 g. de thiodiphénylamine. Depuis cette époque M. B... a grossi, se sent plus vigoureux et peut enfin dormir sans être obligé de se lever plusieurs fois dans la nuit comme il a dû le faire pendant plusieurs années.

OBSERVATION II. — M. L... étudiant à l'école vétérinaire d'Alfort, âgé de 23 ans, entéro-hépatique, pesant 65 kg., est parasité par des oxyures depuis environ 9 mois. M. L., sujet à des crises hépatiques fréquentes, parfois accompagnées d'ictère plus ou moins intense, commence à souffrir d'un prurit anal violent, surtout le soir, au mois de juin 1942. A la suite d'une première consultation médicale, M. L... se soumet sans résultat pendant près d'un mois à un traitement à la chrysemine : 2 perles tous les matins et une injection rectale d'une cuillerée du même médicament dans un verre d'eau tiède. Au mois de juillet, après une nouvelle consultation, M. L... absorbe tous les jours 10 gouttes d'aethone avant les grands repas et se donne une injection rectale d'un verre d'eau tiède contenant 50 gouttes du même corps. Il s'en suit une légère amélioration qui cesse avec l'arrêt du traitement et de faibles crises hépatiques qui disparaissent à la fin de la cure. Le mois suivant, M. L., à la suite d'une troisième consultation médicale ingère, trois matins consécutifs, 2 cg. de calomel ; ce traitement interne est complété par des suppositoires composés de calomel, de dermatol et de beurre de cacao. Cette cure est répétée tous les 8 jours sans amener la disparition totale du prurit qui a cependant diminué d'intensité. Au mois de septembre, tous les soirs, injection rectale d'eau salée ; il s'en suit une amélioration marquée mais 8 jours après le traitement le prurit redevient aussi vif. Jusqu'au mois de janvier M. L... fait alterner les thérapeutiques, que nous venons d'indiquer précédemment, sans pouvoir se débarrasser de ses oxyures. Pendant 6 semaines des suppositoires au calomel entraînent une nette amélioration, mais peu à peu le prurit se manifeste aussi nettement qu'avant le nouveau traitement. Au mois de février 1943 un traitement au violet de gentiane, indiqué à la suite d'une quatrième consultation médicale, ne provoque aucune amélioration et coïncide avec une constipation marquée. Découragé par tant d'insuccès M. L... vient nous solliciter de lui appliquer un traitement analogue à celui que nous préconisons, dans notre enseignement, contre les Nématodes parasites du gros intestin des animaux domestiques. Nous avons conseillé à notre élève d'absorber chaque matin, à jeun, pendant trois jours consécutifs, 3 g. de thiodiphénylamine mélangée à de la confiture. Dès le troisième jour du traitement tous les signes d'oxyurose ont disparu et depuis cette date il n'a pas plus revu de parasites dans ses selles qu'il n'a éprouvé de prurit anal nocturne.

Ces deux observations scrupuleusement rapportées montrent très nettement la rapidité d'action de la thiodiphénylamine et sa supériorité sur tous les autres anthelminthiques connus utilisés dans le traitement de l'Oxyurose humaine.

Cependant aux Etats-Unis, où MANSON-BAHR signala, le premier, en 1940, la valeur oxyuricide de la thiodiphénylamine à la dose de 40 g. pour un adulte, plusieurs auteurs dont BERCOVITZ, PAGE, BEER, etc..., se montrent réservés non point sur l'efficacité de cette substance mais sur les conséquences de son administration notamment aux enfants. Cette appréhension se justifie pleinement quand on sait que des doses élevées, de l'ordre de 40 cg. par kilogramme de poids vif, ont été préconisées par les auteurs américains.

Cependant Most qui utilise encore en 1943 des doses de 30 cg. par kilogramme de poids vif et Sisk, qui la même année recommande de donner 40 g. de thiodiphénylamine, échelonnée sur 5 jours, à un adulte, n'ont observé aucun accident.

A la dose beaucoup plus faible de 5 cg. par kilogramme de poids vif, répétées trois jours de suite, le matin à jeun, que nous conseillons depuis 2 ans, nous n'avons enregistré aucun accident et seulement quatre récurrences sur des sujets fortement parasités, parfois depuis longtemps.

CONCLUSIONS

1° La thiodiphénylamine, poudre extrêmement légère, insipide, inodore, pratiquement dépourvue de toxicité pour les animaux domestiques est active contre les oxyures du cheval, du lapin et de la poule;

2° Cette activité est cependant plus faible que celle qu'elle manifeste à l'égard des Strongylidés du gros intestin des Equidés puisque chez le cheval les effets sont moins nets contre les oxyures que contre les strongles à la même dose et que chez la poule il faut prescrire des doses au moins cinq fois plus fortes et même dix fois si l'on veut obtenir la déparasitisation totale;

3° Chez l'homme la thiodiphénylamine peut être utilisée sans danger à la dose de 5 cg. par kilogramme de poids vif, 3 jours de suite, le matin à jeun;

4° La thiodiphénylamine, aux doses que nous indiquons, semble devoir rendre de grands services dans le traitement de l'oxyurose humaine si fréquente en France depuis quelques années.

Discussion.

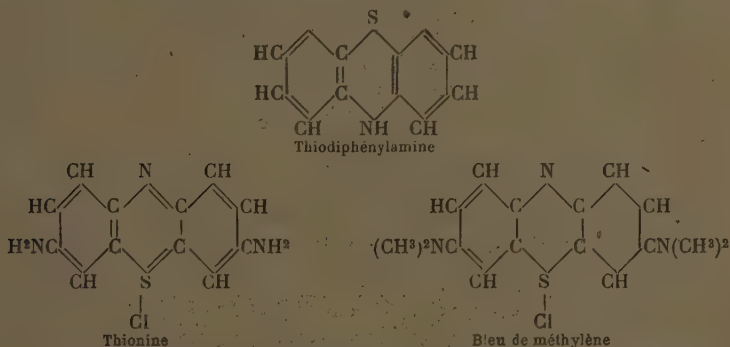
M. R. DESCHIENS. — Je peux joindre aux documents que nous apporte M. GUILHON sur le traitement des oxyurosés par la thiodiphénylamine ou phénothiazine, quinze observations originales d'oxyuroses humaines traitées par cette médication; ces observations ont été recueillies par M. M. LÆPER et par nous-même sur l'initiative de notre collègue M. J. BRIDRÉ en 1943 et 1944. Nous les avons présentées et commentées dans une leçon faite à la Clinique Médicale de l'hôpital Saint-Antoine, le 27 janvier 1945 (*).

Les 15 sujets adultes correspondant aux observations précitées présentaient des oxyuroses permanentes ou intermittentes; ils

(*) R. DESCHIENS. — Le traitement de l'oxyurose. *Progrès médical*, 1945, 73, p. 181-186.

furent traités pendant 5 jours consécutifs avec une dose de 3 à 4 g. par jour de thiodiphénylamine en comprimés, posologie qui correspond sensiblement à celle qui a été utilisée par M. GUILHON. Sur ces 15 sujets, 12, soit 80 0/0 environ, furent déparasités en une ou deux cures séparées par trois semaines d'intervalle. L'appréciation de la guérison de la parasitose a été fondée non sur la présence ou l'absence du prurit anal qui constitue un symptôme fréquent, mais non spécifique de l'oxyurose, mais sur la recherche des parasites adultes dans les déjections ou à la marge de l'anus.

Comme M. GUILHON, nous considérons que la thiodiphénylamine qui a fait ses preuves en thérapeutique vétérinaire est une médication anthelminthique, pouvant être de grand intérêt en thérapeutique humaine; nous ajouterons que dans le groupe chimique des dérivés de la diphenylamine auquel se rattache la thiodiphénylamine, une série de corps possédant à des degrés divers des propriétés anthelminthiques, d'après les recherches expérimentales qui ont été faites dans mon laboratoire en utilisant un test de détermination du pouvoir anthelminthique que nous avons établi. Parmi ces dérivés se trouvent ces dérivés méthylés, éthylés et tétrachlorés de la phénothiazine, la thionine et le bleu de méthylène. La parenté chimique de ces corps est mise en évidence par leurs formules développées que j'inscris au tableau :



Il est intéressant de comparer les pourcentages de guérison obtenus, dans le traitement de l'oxyurose, par l'usage des dérivés du triphénylméthane (violet de méthyle, sulfate de vert malachite, fuchsine basique) et par ceux de la Thiodiphénylamine en particulier. D'après les données statistiques que nous possédons et d'après celles de J. RACHET, qui portent sur plus de 100 malades le pourcentage des guérisons chez les sujets traités par le violet cristal et le sulfate de vert malachite sont de l'ordre

de 80.0/0; cependant pour obtenir ce résultat il faut que le traitement soit appliqué suivant des règles précises et suivant la posologie efficiente que nous avons fixée avec RACHET en 1944. Dans les deux observations détaillées rapportées par M. GUILHON le traitement par le violet de gentiane, institué sans succès par un médecin, correspond-il à une posologie et à une méthode d'application pouvant être efficaces? On doit donner 0 g. 005 par kilogramme et par jour de violet cristal ou de violet de gentiane, 0 g. 0025 par kilogramme et par jour de sulfate de vert malachite et 0 g. 0075 par kilogramme et par jour de fuchsine basique; le traitement doit être établi pendant 8 jours et suivi de 6 jours de repos; trois séries semblables sont ainsi faites, les pilules gluténisées devant être absorbées 1/2 heure avant le repas.

Les difficultés que pourrait rencontrer la prescription médicale de la thiodiphénylamine résultent des accidents d'intolérance qui ont été notés, singulièrement chez l'enfant, par les auteurs anglosaxons à des doses d'ailleurs 2 à 5 fois supérieures à celles utilisées par M. GUILHON et par nous; ce sont ces considérations qui nous ont amené à ne traiter par la thiodiphénylamine que des adultes et des sujets ne présentant pas de tares hématologiques, hépatiques ou rénales.

Une étude toxicologique très précise de la médication et la détermination de son coefficient chimiothérapeutique C/T chez l'homme apparaissent comme nécessaire avant de généraliser sa prescription chez l'homme.

DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET PRATIQUES SUR LES PROPRIÉTÉS ANTHELMINTHIQUES DE LA PHÉNOTHAZINE (THIODIPHÉNYLAMINE), ET DE SES DÉRIVÉS

Par R. DESCHIENS et L. LAMY (*)

La Phénothiazine ou Thiodiphénylamine, déjà utilisée comme antiseptique des voies urinaires (1) est entrée avec précision dans la thérapeutique des helminthiases à Nématodes de l'homme avec les travaux de P. H. MANSON BARR (2) (3) publiés dans *The Lancet* en 1940. Ce corps avait été antérieurement préconisé dans les helminthiases des animaux domestiques, notamment par HARWOOD,

(*) Séance du 11 avril 1945.

SWANSON et JERSTAD (4) en 1939 aux U. S. A. et par W. E. SWALES (5) en 1939 au Canada. Son utilisation en médecine vétérinaire a été particulièrement mise au point par D. G. DAVEY et J. R. INNES en 1942 (6).

En France, c'est plus particulièrement à J. GUILHON et à notre collègue J. BRIDRE que revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur l'activité parasiticide de ce composé en médecine vétérinaire. Les travaux présentés par nous à la Clinique de thérapeutique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine (7) et à la Société de Biologie (8), la communication de J. GUILHON (9) publiée dans le présent fascicule et la discussion qui lui fait suite, montrent les résultats cliniques très satisfaisants que l'on peut obtenir avec la Phénothiazine dans l'oxyurose de l'homme adulte, en adoptant une posologie de 0 g. 04 à 0 g. 06 par kilogramme de poids et par jour, administrée pendant 3 à 5 jours consécutifs, sous la forme pharmaceutique de comprimés ou de poudres absorbés *per os* le matin à jeun.

Le problème de la posologie de la Phénothiazine chez l'homme revêt une importance pratique considérable en raison des manifestations d'intolérance notées, particulièrement chez l'enfant, avec les doses élevées utilisées par certains auteurs anglo-saxons, doses qui sont de l'ordre de 0 g. 10 à 0 g. 30 par kilogramme de poids et par jour pendant 3 à 10 jours consécutifs; ces intolérances ont été signalées singulièrement par D. HUBBLE (1941) (10), F. de EDS, STOCKTON et J. O. THOMAS (1939) (11), L. I. H. GRANT (1943) (12), M. J. MILLER et D. ALLEN (1942) (13) et W. N. SISK (1943) (14). Nous étudions, d'autre part, cette considération de médecine pratique.

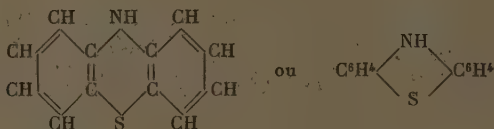
*
* *

Dans la première partie de cette communication, nous nous proposons de contrôler ou d'établir, par rapport à un test précis, les propriétés anthelminthiques de la phénothiazine et de certains de ses dérivés, particulièrement de la Méthylphénothiazine, de l'Éthylphénothiazine, de la Tétrachlorophénothiazine, du Bleu de méthylène, de la Thionine et du Thionol.

On considère la Phénothiazine, ainsi d'ailleurs que les thiazines (thionine, bleu de méthylène) qui sont des dérivés de la diphenylamine, comme se rattachant aux imines (groupe bivalent $=NH$) de l'orthoquinone.

Rappelons que la Phénothiazine s'obtient facilement en fondant la diphenylamine $NH(C^6H_5)_2$ avec du soufre; c'est un corps pulvérulent insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions alcalines et dans l'alcool, possédant des propriétés antiseptiques insecticides et

anthelminthiques et se montrant relativement peu toxique pour les vertébrés; elle contient deux noyaux benzéniques et un noyau hétérocyclique hexagonal dans lequel le soufre et l'azote sont en position para, l'un par rapport à l'autre; elle répond à la formule suivante :



DISPOSITIONS EXPÉRIMENTALES

Le test que nous avons utilisé dérive de celui que nous avons appliqué à l'étude des dérivés du triphénylméthane (15) avec des modalités inhérentes aux propriétés physiques et à la posologie de la Phénothiazine et de ses dérivés. Il comporte 3 épreuves.

La 1^{re} épreuve a consisté dans l'action *in vivo* d'une suspension à 1 p. 500 dans l'eau distillée des corps étudiés sur *Rhabditis macrocerca* (KREIS et FAUST, 1933), Rhabditidés des déjections du lapin de garenne; un dispositif d'épreuve en verre de montre du type de celui que nous avons déjà décrit antérieurement a été adopté.

La 2^e épreuve correspond à l'action *in vivo* des corps considérés sur un oxyuridé de la souris très commun dans les élevages : *Aspicularis tetraptera* (NITZSCH, 1821). Pour cette 2^e épreuve, la technique utilisée a consisté dans l'injection stomacale (phénothiazine) ou rectale (thionol et produits d'oxydation), par cathétérisme de 1/2 cm³ par souris de 20 g. d'une suspension à *n* o/o (6 o/o dans le cas de la Phénothiazine, soit 1 g. 125 par kilogramme de poids) du corps éprouvé dans l'eau distillée. L'administration de la médication a été appliquée pendant *n* jours consécutifs (8 dans le cas de la Phénothiazine) et les résultats obtenus ont été relevés après autopsie des souris traitées.

La 3^e épreuve, nécessitée par la faible sensibilité d'*A. tetraptera* et par la sensibilité de la souris, à l'action toxique des composés étudiés, a consisté dans la mise en contact *in vivo* chez le lapin de la thiodiphénylamine ou de ses dérivés avec *Passalurus ambiguus* (RUDOLPH, 1819), oxyuridé du lapin de garenne.

(*) Dose considérable nécessitée par la faible activité de la thiodiphénylamine dans l'oxyurose de la Souris.

L'administration des produits essayés a été faite, chez le lapin, *per os*, en pilules de 0 g. 05 à raison de 0 g. 10 par kilogramme et par jour pendant 5 jours consécutifs.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

PHÉNOTHIAZINE (Thiodiphénylamine).

1^{re} épreuve : Avec une suspension de 1/500 dans l'eau distillée, tous les *R. macrocerca* sont morts en moins de 24 heures.

2^e épreuve : 4 souris, *a. b. c. d.*, traitées par ingestion d'un 1/2 cm³ d'une suspension à 6 0/0 (0 g. 08 par souris de 20 g. et 1 g. 125 par kilogramme) pendant 8 jours consécutifs, ont été déparasitées, mais présentaient des symptômes d'intoxication par l'aniline (refroidissement, anémie (*)) ayant entraîné la mort de 2 d'entre elles au 9^e jour et d'une troisième au 10^e jour.

Chez 2 souris, *e. f.*, traitées, suivant la même posologie que précédemment, pendant 7 jours consécutifs, sacrifiées et autopsiées le 8^e jour, le contenu intestinal ne présentait pas d'oxyures adultes mais on y constatait la présence de 4 larves vivantes dans un cas et 3 dans l'autre.

Chez 2 souris, *g. h.*, traitées suivant les mêmes dispositions pendant 5 jours consécutifs et sacrifiées le 6^e jour, de nombreux oxyures vivants ont été notés, à l'autopsie, dans l'intestin.

Chez 2 souris, *i. j.*, traitées par injection rectale de 1 cm³ d'une suspension de thiodiphénylamine à 0,2 0/0 dans l'eau distillée pendant 9 jours consécutifs et sacrifiées au 10^e jour, de nombreux oxyures vivants ont été notés dans l'intestin, à l'autopsie.

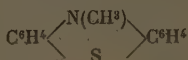
Les conclusions relatives à la 2^e épreuve indiquent donc que pour obtenir la déparasitation de la souris par *A. tetraptera*, il faut avoir recours à des doses très élevées, toxiques pour la souris, atteignant 1 g. 125 par kilogramme et par jour et les renouveler pendant 8 jours consécutifs ; il faut ainsi, au total, administrer 9 g. par kilogramme.

3^e épreuve : La troisième épreuve a été entreprise sur 2 lapins, *A. B.*, de 1 kg. 800 et 2 kg, infectés par *P. ambiguus* ; nous avons fait absorber 0 g. 10 par kilogramme et par jour de thiodiphénylamine pendant 5 jours consécutifs ; l'autopsie pratiquée le 6^e jour nous a permis de constater la déparasitation des animaux. La médication a été parfaitement tolérée. Le comportement de l'hôte

(*) L'étude histo-pathologique de ces animaux sera publiée ultérieurement.

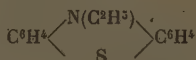
et du parasite, vis-à-vis de la thiodiphénylamine, se montre donc ici très différent de ce qu'il était chez la souris infestée par *A. tetraptera*.

MÉTHYLPHÉNOTHIAZINE. — Ce dérivé est un produit résultant de la substitution d'un reste méthylé CH^3 à l'atome d'hydrogène de la fonction imine —NH— de la phénothiazine. Sa formule est :



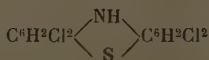
Une suspension à 1/500 de ce corps dans l'eau distillée est anthelminthique en moins de 24 heures dans la 1^{re} épreuve sur *R. macrocerca* du test étudié.

ETHYLPHÉNOTHIAZINE. — Ce dérivé correspond à la substitution d'un reste éthyli C^2H^5 à l'atome d'hydrogène de la fonction imine de la phénothiazine. Sa formule est :



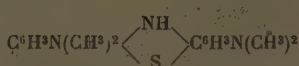
Ce corps, en suspension à 1/500 dans l'eau distillée, a une action létale en moins de 24 heures sur *R. macrocerca* dans la 1^{re} épreuve du test étudié.

TÉTRACHLOROPHÉNOTHIAZINE. — Ce dérivé correspond à la formule ci-dessous :



Il exerce une action létale en moins de 24 heures sur *R. macrocerca* dans la 1^{re} épreuve du test considéré.

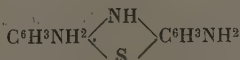
BLEU DE MÉTHYLÈNE. — Il répond à la formule suivante :



Dans la 1^{re} épreuve du test étudié, tous les *R. macrocerca* sont morts en moins de 24 heures; dans la 2^e épreuve (2 souris), le produit est inefficace à la dose de 0 g. 10 par kilogramme et par

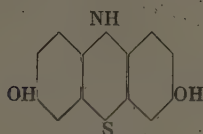
jour pendant 8 jours consécutifs; les doses supérieures à 0 g. 10 par kilogramme et par jour sont toxiques pour la souris en moins de 8 jours et n'ont pu être éprouvées de ce fait.

THIONINE. — Ce colorant correspond à la formule ci-dessous :

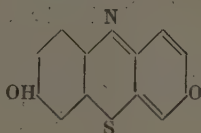


Dans la 1^{re} épreuve tous les *R. macrocerca* sont tués en moins de 71 heures. Dans la 2^e épreuve (4 souris) on note une action relative chez 2 souris avec des doses de 0 g. 10 par kilogramme et par jour pendant 8 jours consécutifs; les doses supérieures à 0 g. 10 par kilogramme et par jour sont toxiques pour la souris.

THIONOL. — Ce corps est un produit d'oxydation du leucothionol qui est lui-même un leucodérivé de la thiodiphénylamine; la formule de ces composés est la suivante d'après BEILSTEIN :



Leucothionol



Thionol

Dans la 1^{re} épreuve le thionol en suspension-solution à 1/500 dans l'eau distillée exerce une action létale sur *R. macrocerca* en moins de 24 heures. Dans la 2^e épreuve *per os* et *per anum*, avec une des doses de 0 g. 05 à 0 g. 10 par kilogramme et par jour pendant 8 jours consécutifs, on n'enregistre pas, chez 4 souris, d'action anthelminthique notable; cette absence d'activité peut être en rapport avec une résorption rapide ou avec la transformation du système oxydo-réducteur réversible thionol-leucothionol.

*
* *

Du point de vue de la toxicologie, nous avons enregistré les faits suivants :

PHÉNOTHAZINE.

Souris. — 2 souris, *m. n.*, traitées par ingestion *per os* d'une suspension de thiodiphénylamine à 6 o/o, à raison de 1/2 cm³ par souris de 20 g. (1 g. 125 par kilogramme et par jour) meurent avec des symptômes d'intoxication anilinique, l'une le 8^e jour, l'autre le

9^e jour. A ces 2 souris doivent être ajoutées les souris *a*, *b*, *c*, (2^e épreuve Phénothiazine) mortes après 8 jours de traitement avec la même posologie le 9^e et le 10^e jour de l'expérience.

Les indications relatives à la souris font ressortir que le coefficient chimiothérapeutique, rapport C/T (dose curative/dose toxique) est voisin de 1 et que la Phénothiazine est pratiquement inutilisable chez cet animal.

Les résultats toxicologiques que nous obtenons chez la souris ne concordent pas avec ceux de R. J. SCHNITZER, C. SILBERMANN et H. D. BELL (1942) (16) qui, avec un produit purifié, noteraient une tolérance de 1 g. 25 par kilogramme et par jour pendant 16 jours.

Lapin. — 2 lapins, E, F, de 1 kg. 800 et de 2 kg., ont été traités par ingestion d'une dose quotidienne de 1 g. par kilogramme de Phénothiazine pendant 5 jours consécutifs; les animaux n'ont pas présenté d'accidents et ont survécu.

Ces résultats, confrontés avec ceux relatés chez les lapins A, B (3^e épreuve, Phénothiazine), montrent que le coefficient chimiothérapeutique C/T de la Phénothiazine chez le lapin est de 1/10 au moins, 0 g. 10/1 g. et est favorable à l'utilisation de cet anthelminthique.

*
* *

Le coefficient chimiothérapeutique chez l'homme de la Phénothiazine peut être établi approximativement.

Il convient d'abord de remarquer, pour la Phénothiazine que, selon l'espèce animale éprouvée, la posologie curative, pour des parasites du groupe des *Oxyuridea*, est variable; elle est, par exemple, de 0 g. 05 à 0 g. 10 par kilogramme et par jour pendant 5 jours chez le lapin et de 1 g. 125 par kilogramme et par jour, pendant 8 jours chez la souris. En outre, certains hôtes sont beaucoup plus sensibles à l'action déshémoglobinisante de la Phénothiazine que d'autres; c'est ainsi que le cheval présente facilement des manifestations pathologiques alors que le lapin, le mouton et la poule sont très résistants.

Nous avons vu que le C/T de la Phénothiazine chez la souris, est voisin de 1 et proscrit l'usage de la médication chez celle-ci. Chez le lapin, au contraire, le C/T est de 0,10/1, soit 1/10 et le produit est nettement indiqué.

Chez l'homme, et cela en raison de la variation de la sensibilité des espèces à l'action de la Phénothiazine, il n'est pas possible d'établir le C/T en prenant pour dose curative C, celle de 0 g. 04 à 0 g. 06 par kilogramme et par jour pendant 5 jours, et comme dose

toxique T, celle qui peut être appliquée au lapin, laquelle est supérieure à 1 g. par kilogramme et par jour pendant 5 jours, car le C/T serait alors de 1/15, ce qui serait beaucoup trop optimiste.

Il faut surtout se fonder, pour apprécier le C/T en thérapeutique médicale, sur les faits de pratique médicale. W. N. SISK (1943) (14) qui a particulièrement bien étudié la posologie de la phénothiazine, note : 1° une bonne tolérance de la médication avec un pourcentage de guérison satisfaisant, avec une posologie de 1 g. par jour pendant 6 jours chez l'adulte, de 0 g. 50 par jour pendant 6 jours chez l'enfant de 1 à 6 ans et de 0 g. 25 par jour pendant 6 jours chez les enfants de moins de 1 an; 2° des accidents d'intolérance sérieux (vomissements, nausées, anémie) chez 15 malades sur 60 (25 0/0) avec une posologie de 4 g. par jour pendant 5 jours, soit 20 g. au total chez l'adulte; de 3 g. par jour pendant 5 jours chez les enfants de 8 à 12 ans; de 2 g. par jour pendant 5 jours, soit 10 g. au total chez les enfants de 4 à 8 ans; de 1 g. 5 par jour pendant 5 jours, soit 7 g. 50 au total chez les enfants de 2 à 4 ans; 3° des nausées et des vomissements dans tous les cas chez 8 adultes traités par une dose de 8 g. par jour pendant 5 jours, soit 40 g. au total, ce qui correspond à une posologie de 0 g. 13 par kilogramme et par jour environ. Cet auteur conclut à l'utilisation de la phénothiazine avec une posologie de 1 g. par jour pendant 6 jours chez l'adulte.

H. MOST (1943) (17) a noté une bonne tolérance de la médication chez 22 malades, avec une posologie de 15 g. au total ou plus généralement de 0 g. 300 au total par kilogramme chez l'adulte, soit pour un adulte de 60 kilogrammes et répartis sur 5 jours par exemple : 0 g. 08 environ par kilogramme et par jour. Selon cet auteur, une bonne tolérance de la phénothiazine à la dose de 300 mg. par kilogramme au total, chez 200 sujets, peut être collationnée dans la littérature anglo-saxonne. Les accidents toxiques enregistrés résulteraient, en général, de posologies très supérieures ayant atteint dans certains cas 1.100 mg. par kilogramme au total, ce qui correspond, en répartissant la dose sur 5 jours, à 0 g. 22 par kilogramme et par jour. Pour MOST, la phénothiazine est indiquée dans les oxyuroses ayant résisté à l'action des dérivés triphénylméthaniques (violet de gentiane) qui doit en principe lui être préférée en raison de leur moindre toxicité.

Nous rappelons que R. DESCHIENS (1944) d'une part et J. GUILLON (1944) d'autre part, ont noté chez 40 sujets une bonne tolérance avec une posologie de 0 g. 04 à 0 g. 06 par kilogramme et

par jour pendant 3 à 5 jours chez l'adulte, soit 3 g. à 3 g. 60 par jour et 9 à 18 g. au total.

E. KUITMAN ECKBAUM (1941) (18) au Canada, chez 89 enfants et 9 adultes (pourcentage de guérison 83 o/o et 88 o/o) n'a pas noté de manifestations toxiques avec une posologie de 5 à 10 g. au total chez l'adulte et de 2,5 à 8 g. au total chez l'enfant, répartis sur 3 à 5 jours.

M. MILLER et D. ALLEN (1942) (13) étudiant comparativement l'action anthelminthique de la phénothiazine et du violet de gentiane dans l'oxyurose chez l'enfant, notent une bonne tolérance de la phénothiazine pour des doses de 1 g. par jour pendant 6 jours chez des enfants de 4 à 6 ans, et de 1 g. par jour pendant 10 jours consécutifs chez des enfants de 10 à 12 ans; l'expérience a porté sur 48 sujets; le pourcentage des guérisons par le violet de gentiane a été de 60 o/o et celui de la phénothiazine de 64 o/o. Dans une seconde expérience clinique, ces auteurs ont noté avec des doses de 2 g. 5 le 1^{er} jour, 2 g. 5 le 2^e jour et 2 g. le 3^e jour (0 g. 12 par kilo et par jour pour un enfant de 20 kg.), des accidents d'intolérance avec douleurs abdominales, pâleur, tachycardie, et anémie chez 2 enfants sur 23 (8,7 o/o).

Des phénomènes d'intoxication, caractérisés en particulier par des troubles gastro-intestinaux, de l'ictère, de l'anémie, sont notés par D. HUBBLE (1942) (30 sujets traités : intolérances 16,6 o/o); F. DE EDS, STOCKTON et J. THOMAS (1939) (11) (30 sujets traités, intolérances 10 o/o); Z. BERCOVITZ, PAGE R. C. et E. J. DE BEER (1943) (19) (24 sujets traités : intolérances 37 o/o) avec des doses atteignant 4 g. par jour pendant 10 jours chez l'adulte, soit 0 g. 07 par kilogramme et par jour pour un adulte de 60 kg.

Les observations de H. B. COLLIER et D. E. ALLEN (20) militent dans le même sens.

Il résulte de cet ensemble de données cliniques que la dose de 0 g. 13 par kilogramme et par jour pendant 5 jours consécutifs est une dose d'intolérance constante chez l'adulte.

D'après notre expérience et d'après celle de J. GUILHON, la phénothiazine purifiée a toujours été bien tolérée à la dose de 0 g. 04 à 0 g. 06 par kilogramme et par jour, pendant 3 à 5 jours consécutifs, soit 2 g. 40 à 3 g. 60 par jour pour un adulte de 60 kg. et 7 g. 20 à 18 g. au total chez des sujets normaux. Notre expérience concerne présentement 58 malades et ces doses se sont révélées curatives dans 80 o/o des cas environ. Ces doses s'encadrent sensiblement pour les adultes dans les limites de celles proposées par W. N. SISK, H. MOST et J. ETEVE.

Ce dernier groupe de données permet d'établir le coefficient chi-

miothérapeutique C/T (rapport entre la dose curative et la dose toxique), en répartissant les doses sur 5 jours par exemple et en arrondissant les résultats, à 0 g. 05/0 g. 20 (*), soit 1/4. Il y a là une marge de sécurité satisfaisante, mais il y a lieu de rappeler que pour Sisk les premiers signes d'intolérance apparaissent à la dose de 0 g. 13 par kilogramme et par jour. Rappelons, à titre de comparaison, que le C/T où la marge de sécurité des dérivés triphénylméthaniques est de 1/30 pour le vert malachite, 1/18 pour la fuchsine basique et 1/15 pour les violets de méthyle.

Chez l'enfant, il faut être très circonspect dans la prescription de la phénothiazine ; c'est chez lui que les intolérances sont fréquentes et parfois graves ; le cas mortel, heureusement unique dans la littérature, relaté par D. R. HUMPHREYS (10), correspond, chez une fillette de 6 ans dont le poids peut être présumé de 20 kg., à une dose de 8 g. 50 au total répartie sur 5 jours, soit 0 g. 10 seulement par kilogramme et par jour. Cette posologie de 0 g. 10 par kilogramme et par jour correspond aux doses notées par W. Sisk comme provoquant des phénomènes d'intolérance dans 14 0/0 des cas chez des enfants de 6 à 8 ans ; il paraît prudent médicalement parlant de la considérer comme la dose toxique.

Si l'on admet, ce qui paraît conforme à la posologie proposée en général par les auteurs américains, que la dose curative chez l'enfant dans l'oxyurose est de 0 g. 04 par kilogramme et par jour répartie sur 5 jours consécutifs [0 g. 80 par jour pour un enfant de 6 ans pesant 20 kg. (dose totale 4 g.)], le C/T serait de l'ordre de 0,04/0,10, soit 1/2,5, ce qui constitue une marge de sécurité très faible. Si le calcul du C/T est fait sur la base de la dose curative de 300 mg. au total par kilogramme proposée par H. Most, soit 6 g. au total pour un enfant de 6 ans pesant 20 kg., et si l'on retient, d'autre part, pour dose toxique totale celle de 10 g. à 12 g. notée par Sisk pour des enfants de même âge, la marge de sécurité sera de l'ordre de 6/12, soit 1/2 environ, ce qui est plus faible encore.

L'influence du chimisme gastro-intestinal et des fonctions hépatiques sur le degré d'activité et probablement de toxicité de la thiodiphénylamine doit retenir l'attention. Les auteurs américains et canadiens, F. DE EDS et J. THOMAS (22) en particulier, ont établi que l'oxydation de la thiodiphénylamine donne le leucothionol, puis le thionol, ce dernier serait pour eux le produit anthelminthique actif ; bien que des réserves doivent être formulées au sujet de cette opinion, il est probable que les processus d'oxydo-réduc-

(*) Dose curative moyenne : 0 g. 05. Dose toxique arrondie correspondant à 1.100 mg. par kilogramme de poids répartis sur 5 jours : 0 g. 20.

tion amènent, en effet, la transformation de la thiodiphénylamine en dérivés actifs *in situ* et que la formation de ces dérivés n'est pas sans relation avec le chimisme digestif des sujets traités. Ceci pourrait expliquer l'inégalité d'action de la médication suivant les espèces animales ainsi que les intolérances de l'enfant.

*
* *

Il ressort plus particulièrement des données expérimentales et cliniques que nous vous présentons :

1° Que les propriétés anthelminthiques de la phénothiazine (thiodiphénylamine) et de ses dérivés peuvent être établies par un test précis que nous décrivons.

2° Que le coefficient chimiothérapeutique de la thiodiphénylamine est de l'ordre de $1/4$ chez l'adulte et que ce corps peut être prescrit à des sujets normaux, à la dose de 0 g. 04 à 0 g. 06 par kilogramme et par jour (2 g. 40 à 3 g. 60 par jour pendant 3 à 5 jours consécutifs pour un adulte de 60 kg.). Chez l'enfant, surtout chez le jeune enfant, des réserves sont à faire quant à l'emploi de la médication, le coefficient chimiothérapeutique étant de $1/2$ environ, c'est-à-dire correspondant à une très faible marge de sécurité.

3° Que l'épreuve anthelminthique *in vitro* appliquée à *R. macrocerca* (1^{re} épreuve du test) montre que l'utilisation thérapeutique de certains dérivés de la phénothiazine (thiodiphénylamine) peut être considérée. Ces dérivés sont la méthylphénothiazine, l'éthylphénothiazine, la tétrachlorophénothiazine, le bleu de méthylène, la thionine, le thionol. Des recherches en cours permettront de préciser la valeur thérapeutique anthelminthique respective de ces dérivés.

Institut Pasteur

Groupe des Services de Parasitologie.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LEBEAU. — *Traité de Pharmacie chimique*. Masson, 1938, p. 1235.
- (2) MANSON-BAHR (P. H.). — Phénothiazine as an anthelmintic in Threadworm and roundworm infections. *Lancet*, 1940, 28 déc., p. 808-809.
- (3) MANSON-BAHR (P. H.). — Modern Therapeutic, XXII. The modern treatment of intestinal parasites. *Practitioner*, 1941, CXLCI, p. 271-278.
- (4) HARWOOD, SWANSON et JERSTAD, 1938, cités par D. G. DAVEY et R. M. INNES in The present position of phenolthiazine as an anthelmintic. *Veterinary Bulletin*, 1942, 12, 127.

- (5) SWALES (W. E.), cité par D. G. DAVEY et R. M. INNES in The present position of phenothiazine as an anthelmintic. *Veterinary Bulletin*, 1942, 12, 127.
- (6) DAVEY (D. G.) et INNES (J. R. M.). — The present position of phenothiazine as an anthelmintic. *Veterinary Bulletin*, 1942, XII, p. 127 (97 références).
- (7) DESCHIENS (R.). — Le traitement de l'oxyurose. *Progrès Médical* 1945, 73, p. 181-186.
- (8) DESCHIENS (R.) et LAMY (L.). — Sur les propriétés anthelminthiques de quelques dérivés de la diphénylamine. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 12 mai 1945.
- (9) GUILHON (J.). — Essais de traitement des oxyuroses par la thio-diphénylamine. *Ce Bulletin*, p. 279.
- (10) HUBBLE (D.). — Toxicity of phenothiazine. *Lancet*, 1941, p. 600-601.
- (11) EDS (F. de), STOCKTON et THOMAS (J. O.). — *Jour. Pharmacology*, 1939, 65, 353.
- (12) GRANDT (L. I. H.). — A case of Phenothiazine poisoning in Sydney. *Medical Journal of Australia*, 1943, II, p. 27-31.
- (13) MILLER (M. J.) et ALLEN (D.). — Studies on pinworm infections. *Canad. Med. Ass. C^o*, 1942, XLVII, p. 111-115.
- (14) SISK (W. N.). — Effect of Phenothiazine on intestinal parasites. *J. A. M. A.*, 1943, 122, p. 357-360.
- (15) DESCHIENS (R.). — Sur les propriétés anthelminthiques des dérivés du triphénylméthane. *C. R. Acad. Sc.*, 1943, 217, p. 513-515.
- (16) SCHNITZER (R. J.), SILBERMANN (C.) et BELL (H. D.). — Chemical and toxicological studies on phenothiazine. *Canadian public health J.*, 1942, 33, p. 17-24.
- (17) MOST (H.). — Studies on the effectsveness of Phenothiazine in human Nematodes infections. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1943, 23, 459-464.
- (18) KUITMAN ECKBAUM (E.). — Phenothiazine in the treatment of enterobiasis. *Canad. public health 6^e*, 1941, XXXII, p. 308-313
- (19) BERCOVITZ (Z.), PAGE (R. C.) et BEER (E. J. de). — Phenothiazine experimental and clinical study of toxicity and anthelmintic value. *J. A. M. A.*, 1943, 122, p. 1006-1007.
- (20) COLLIER (H. B.) et ALLEN (D. E.). — The hæmolytic action of phenothiazine derivatives. *Canadian J. Research*, 1942, 20, 283-290.
- (21) HUMPHREYS (D. R.). — Death from phenothiazine. *Lancet*, 1942, 11 juillet, p. 39-40.
- (22) EDS (F. DE) et THOMAS (J. O.). — Studies on phenothiazine. The biliary excretion and anthelmintic action of thionol. *J. of Parasitology*, 1941, XXVIII, p. 143-151.

INFLUENCE DU DÉVELOPPEMENT PLASMODIEN
SUR LA FÉCONDITÉ DES MOUSTIQUES HOTES

PAR E. ROUBAUD (*)

P. L.

L'un des faits les plus frappants *a priori* dans le rôle joué par les Arthropodes vecteurs d'infections parasitaires ou microbiennes réside dans leur surprenante résistance à l'action des agents qu'ils convoient. Alors que l'organisme humain ou animal se montre si sensible, en général, aux effets de ces infections, l'hôte intermédiaire arthropode supporte généralement sans dommages apparents le développement dans son organisme des éléments infectieux qu'il est appelé à véhiculer et à transmettre. Des Glossines dont la lumière intestinale ou le canal salivaire sont encombrés par les flagellés trypanosomiens, des Anophèles porteurs de kystes volumineux des parasites du paludisme, des Argas ou des Ornithodores dont le milieu coelomique est envahi par les agents de Spirochètoses diverses ne paraissent pas habituellement se ressentir de la présence ou de la pullulation, au sein de leurs tissus ou de leurs organes, de ces redoutables éléments pathogènes. Il est exceptionnel de constater, du fait d'infections ou d'infestations parasitaires intermédiaires, des troubles manifestes chez les Insectes vecteurs. Cependant, une mortalité plus ou moins sévère n'en a pas moins été observée dans diverses circonstances : par exemple, chez les moustiques, au cours des développements filariens (auteurs divers), ou chez les mouches infestées d'Habronèmes (ROUBAUD et DESCARTEUX), de même que chez les poux porteurs des Rickettsies du typhus (WEIGL), ou les puces bloquées par le bacille pesteux (BACOT). Il serait donc exagéré de penser que les Arthropodes vecteurs jouissent d'une immunité totale à l'égard de leurs infections intermédiaires. Sans doute vaudrait-il mieux conclure que si les effets de ces diverses infections ou infestations ne nous apparaissent pas, dans la règle habituelle, c'est qu'ils n'ont pas été suffisamment recherchés ou que leurs manifestations, discrètes et, le plus souvent, en apparence bénignes, échappent à un examen superficiel.

En ce qui concerne les parasites plasmodiens, qui sont spécialement visés dans cette note, il semble paradoxal que leur évolution dans l'organisme des Culicides vecteurs, qu'il s'agisse des parasites humains ou des Plasmodies aviaires, ne s'accompagne d'aucun trouble appréciable. L'invasion de la cavité coelomique par de volumi-

(*) Séance du 14 février 1945.

neuses masses sporocystiques, suivie d'une véritable septicémie sporozoïtique et ultérieurement de la destruction partielle de l'épithélium salivaire devrait, semble-il, entraîner dans l'organisme des moustiques-hôtes des perturbations fonctionnelles plus ou moins sérieuses.

Il est cependant couramment admis qu'aussi bien les Anophèles porteurs des divers agents du paludisme humain, ou les *Culex* infectés par les Plasmodies aviaires supportent leurs parasites apparemment sans en souffrir (1). Leur longévité, qui constitue un des éléments importants des possibilités ou probabilités de la transmission, ne semble pas atteinte, de même que leur pouvoir reproducteur; tout se passe comme si l'organisme du moustique ne réagissait pas au développement sporogonique massif des parasites paludéens et ne subissait de leur part aucune influence préjudiciable.

L'observation exposée ci-après paraît démontrer que ce paradoxe n'est qu'apparent et que si les dommages subis par un moustique hébergeant des Plasmodies ne sont pas de nature essentielle, au point de compromettre brutalement la vie de l'insecte infesté, un développement sporocystique intense n'en exerce pas moins chez le moustique un épuisement relatif qui se traduit par une réduction notable dans les possibilités normales de la production des œufs.

Le 24 novembre 1942, 28 femelles du moustique commun autogène (*Culex autogenicus*, var. *sternopallidus* Roub.), souche originaire d'Aigues-Mortes, ayant déjà produit une première ponte, par mode autogène, font un repas infectant sur canari infecté de *Plasmodium relictum* (souche récemment isolée d'un moineau) (2). Quatorze d'entre elles sont sacrifiées à partir du 6^e jour pour contrôle de l'infection sporocystique. Celle-ci, chez tous les moustiques examinés, se révèle constamment très abondante (3), plusieurs dizaines de sporocystes étant visibles à la surface de l'estomac, vers le 6^e jour.

Les quatorze femelles restantes déposent chacune une ponte à partir du 2 décembre, à la suite de leur repas de sang infectant. Le dénombrement des œufs produits dans chaque ponte fournit les résultats suivants :

(1) Les moustiques ne semblent nullement souffrir de leur parasitisme et pondent normalement, ce qui n'est pas le cas quand ils sont infestés par les Filaires de BANCROFT (E. BRUMPT, *Précis de Parasitologie*, 5^e édition, p. 414).

(2) Je remercie vivement M. D. BOVER qui a bien voulu mettre cette souche à ma disposition.

(3) J'ai fait connaître antérieurement, avec J. MEZGER (*C. R. Acad. des Sc.*, 199, 9 juillet 1936, p. 176) que le moustique autogène (*Culex autogenicus*) est particulièrement apte à s'infecter de *Pl. relictum*.

Quatre pontes (28,5 o/o) sont inférieures à 100 œufs, dont trois à 50, savoir :

une ponte	=	32 œufs
»	=	33 »
»	=	38 »
»	=	85 »

Sept pontes (50 o/o) sont supérieures à 100 œufs et inférieures à 150, savoir :

une ponte	=	103 œufs
»	=	111 »
»	=	110 »
»	=	113 »
»	=	127 »
»	=	135 »
»	=	148 »

Trois pontes (21,4 o/o) sont supérieures à 150 œufs, savoir :

une ponte	=	153 œufs
»	=	163 »
»	=	181 »

Le total des œufs produits par les quatorze femelles en cours d'infection est de 1.532.

La moyenne individuelle de production dans cette expérience serait donc de 109,3 œufs par femelle, au cours de la période d'évolution active de l'infection plasmodienne.

Quatorze jours après le repas infectant, c'est-à-dire après l'achèvement du développement sporocystique et de l'évolution plasmodienne, les femelles sont mises en présence d'un canari neuf le 8 décembre 1942, pour un repas de transmission.

L'oiseau est reconnu infecté 4 jours plus tard. Sept des femelles sont sacrifiées pour contrôle de l'infection sporozoïtique salivaire ; les sept autres, gorgées de sang sur l'oiseau, le 8 décembre, déposent chacune une nouvelle ponte le 14 décembre, à la suite de ce nouveau repas.

La production des œufs, pendant cette période où la physiologie des insectes n'a plus été influencée par un développement sporocystique intensif, est la suivante :

une ponte	=	126 œufs
»	=	138 »
»	=	146 »
»	=	150 »
»	=	168 »
»	=	185 »
»	=	190 »

On constate qu'il n'y a eu aucune ponte inférieure à 100 œufs.

Sept pontes sur sept (100 0/0) sont supérieures à 100 œufs, et quatre pontes (soit 57,1 0/0) égales ou supérieures à 150.

Le total des œufs produits par les sept femelles est de 1.103. La moyenne individuelle de production par femelle est donc ici de 157,5 œufs, contre 109,3 au cours de l'évolution parasitaire. Cette dernière peut ainsi être considérée comme ayant réduit d'un tiers au moins les possibilités normales de la première ponte.

La production plus élevée de la dernière ponte au sang, par rapport à la première, traduit bien les effets perturbants du parasitisme plasmodien. Chez des moustiques normaux, non infectés, c'est en effet une productivité inverse qui eût dû être constatée, l'importance des pontes diminuant généralement au fur et à mesure de leur avancement dans la série, en raison de l'épuisement progressif des femelles. J'en donnerai comme exemple les observations suivantes, faites à la même époque sur un autre lot de 14 autogènes, suivis exactement dans les mêmes conditions d'élevage que le précédent et pouvant servir de témoins.

Après leur première ponte par voie autogène, ces moustiques furent nourris sur un canari non infecté, le 12 décembre. Les pontes, échelonnées du 16 au 20 décembre accusèrent la productivité suivante :

deux pontes inférieures à 100 œufs (90 et 93 œufs);

dix pontes supérieures à 100 et inférieures à 150 (109 à 135 œufs);

deux pontes supérieures à 150 (168 à 170 œufs).

Le total des œufs produits fut de 1.767, soit une moyenne individuelle de 126,2 œufs par femelle.

Un deuxième repas sur canari neuf fut effectué par les moustiques le 21 décembre. La plupart ne parvinrent pas à une nouvelle émission d'œufs. Trois pontes seulement furent obtenues les 26 et 27 décembre, savoir :

une ponte = 31 œufs

» = 37 »

» = 55 »

La moyenne individuelle pour l'ensemble des trois femelles ponduses n'est plus ici que de 44 œufs par femelle. Ce très faible résultat, à la deuxième ponte, qui peut-être dépend d'un développement larvaire moins favorable que celui des insectes précédents, exprime bien les conditions difficiles où se sont trouvés placés les moustiques après avoir fourni une première ponte abondante.

En reprenant les données des diverses expériences ci-dessus, on

peut également remarquer qu'au cours de l'infection plasmodienne, dans la première expérience, les femelles n'ont émis leur première ponte qu'après un intervalle minimum de 8 jours après le repas de sang (24 nov.-2 déc.) alors que le développement sporocystique était en cours. Cet intervalle n'a plus été que de 6 jours (8 déc.-14 déc.) après l'achèvement de l'évolution, pendant la période d'infection sporozoïtique (2^e ponte). Dans les mêmes conditions, thermiques (25° C) ou autres, les moustiques non infectés de la deuxième expérience ont pondu dans un délai minimum de 4 jours pour la première ponte, de 5 jours pour la seconde. On peut donc penser que l'état d'infection plasmodienne a dû influencer sur la rapidité de la maturation ovarienne et que non seulement il diminue la production ovulaire, mais aussi qu'il la ralentit.

En résumé, des différentes données exposées, il apparaît légitime de penser que le développement plasmodien est apte à susciter dans l'organisme des moustiques-hôtes des actions d'épuisement se traduisant par une réduction de la fécondité; ces actions seront plus ou moins sensibles, apparemment, selon la gravité du parasitisme. Il semble permis de conclure que l'infection palustre exerce, même dans la partie du cycle qui est propre à l'insecte, une influence nuisible, tendant à la dépopulation des agents transmetteurs. Dans le chaînon culicidien, le parasitisme plasmodien doit ainsi entrer en ligne de compte parmi les facteurs d'équilibre qui tendent à limiter dans la nature les progrès des infections palustres humaines ou animales.

Institut Pasteur, Service d'Entomologie médicale.

SUR LA BIOLOGIE D'*ARMIGERES OBTURBANS* (WALKER)

Par DAO VAN TY (*)

Nous avons eu l'occasion, en 1939, d'élever à Paris une souche d'*Armigeres obturbans* provenant de l'Indochine. Le docteur H. GALLIARD, en janvier 1939, a envoyé par avion à l'Institut de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris, des œufs déposés sur un papier-filtre humide. Ces œufs avaient été pondus à Hanoï la veille du jour de l'envoi et ont bien supporté les 10 jours de

(*) Séance du 10 janvier 1945.

voyage. Nous remercions le docteur GALLIARD et notre maître le professeur E. BRUMPT, d'avoir bien voulu nous confier l'étude biologique de ce Culicide domestique de l'Extrême-Orient.

I. — Œufs.

L'œuf mesure 700 μ de long sur 175 μ de largeur moyenne. Fraîchement émis il est blanc et à ce stade on distingue nettement la présence d'un fin réseau losangique qui entoure l'œuf et qui se détache en gris sur la transparence de la membrane de l'exochorion. Un quart d'heure après la ponte, la coquille fonce de plus en plus, devient marron et enfin presque noire; le réseau losangique apparaît alors en blanc réfringent sur un fond noir.

Si la température est assez élevée (étuve 25°-30° C) l'œuf est embryonné 48 heures après la ponte. Au microscope, les mouvements de la larve sont perceptibles par les deux taches oculaires, noires, au pôle céphalique de l'œuf et par les petits paquets de soies du corps de la larve, qui est prête à éclore.

L'éclosion est alors facile à suivre. Il suffit de mettre des œufs entre lame et lamelle avec une goutte d'eau et d'observer au microscope. La larve fait des contorsions en poussant le pôle céphalique de l'œuf avec sa tête, qui est turgescence. La pointe de l'appareil d'éclosion appuie très fortement sur la surface interne de la coque et en 30 minutes elle réussit à l'ouvrir par un clapet plus ou moins uniforme et la larve s'en échappe activement. Une heure après l'immersion, on peut dire que presque la totalité des œufs ont éclos.

La résistance des œufs d'*Armigeres obturbans* à la dessiccation n'est pas aussi grande que celle des œufs de *Stegomyia*. Conservés dans les mêmes conditions, sur de l'argile humide, alors que les œufs de *Stegomyia* sont encore vivants 12 à 15 mois plus tard, les œufs d'*Armigeres obturbans*, 4 semaines après la ponte ne laissent sortir que quelques rares larves vivantes. Nous n'avons pu conserver ces œufs pendant 1 mois qu'à la condition d'entretenir dans nos pondoirs une très grosse humidité. Les œufs que nous avons reçus par avion d'Hanoï ont très bien résisté aux 10 jours de voyage grâce au buvard humecté d'eau sur lequel ils ont été déposés.

II. — Larves.

Les œufs reçus d'Indochine ont été mis à éclore dans l'eau à 20° C. 400 larves ont été obtenues. Nous en avons fait deux lots. Le premier est élevé comme les larves de *Stegomyia* (eau contenant

du biscuit de chien râpé). Ce lot a donné des larves maigres et des adultes minuscules. Le deuxième lot est élevé dans le milieu riche-ment azoté suivant : 500 cm³ d'eau + une noisette de selles de chat. Les larves grossissent rapidement et passent au deuxième stade le second jour. A partir du 2^e stade la quantité de déjections de chat est doublée chaque jour. Le milieu est putride, le liquide devient trouble, mais les larves grouillent autour de chaque particule de matières fécales. Au 4^e stade les larves sont très grasses, atteignent 12 à 14 mm. de long, possèdent des papilles anales très grandes, et présentent une belle couleur brun-bleu, alors que celles pêchées dans la nature sont d'un gris terreux. Ces larves restent enfoncées dans les déjections jusqu'au thorax, s'alimentent énormément et viennent à peine respirer à la surface de l'eau.

Le fait que ces larves se développent si aisément dans un tel milieu n'est pas étonnant, car *Armigeres obturbans* est assez communément rencontré en Extrême-Orient dans les latrines, où il vit en épaisse couche, parfois de plusieurs centimètres, aux dépens de la matière fécale humaine. Si l'on songe au volume de matières qui est utilisé pour la transformation en insecte parfait, il y a certainement un préjudice causé à l'économie agricole en Chine et en Indochine où ce précieux engrais est utilisé de façon intensivé.

On peut le rencontrer cependant dans d'autres lieux.

P.-J. BARRAUD le signale dans l'Inde, dans des bassins en ciment remplis d'eau de pluie, dans beaucoup de collections d'eaux domestiques, dans des tiges de bambous, et quelquefois dans des trous d'arbres. E. BRUMPT, en 1936, a récolté des larves dans la nature, dans des fossés au bord des routes, et, dans des emprunts de terre, autour du temple d'Angkor. Il a été signalé en Nouvelle-Guinée, au Nord de l'Australie, aux Philippines, en Chine et au Japon.

Dans les conditions expérimentales du laboratoire, nous avons obtenu des adultes 13 jours après l'éclosion des œufs. Mis à éclore dans l'eau à 20° C, le 21 janvier, les œufs ont donné des nymphes le 1^{er} février, et des adultes le 3. La larve met donc 10 jours à devenir nymphe, et celle-ci 3 jours après est déjà capable de donner un adulte.

Etant donné sa préférence pour les matières fécales, nous avons voulu étudier si l'adulte peut présenter le caractère autogène. Des larves de seconde génération, élevées uniquement avec des déjections humaines ont donné naissance à des adultes qui sont nourris strictement avec de l'eau sucrée. Ces adultes n'ont pondu aucun œuf et tous les insectes sont morts 20 jours après, sans manifester de pouvoir autogène.

III. — Adultes.

Les adultes d'*A. obturbans*, obtenus des larves élevées avec des déjections, sont de grande taille. C'est un beau moustique dont le corps est épais et grand comme celui de *Theobaldia annulata*, mais beaucoup plus fascié de blanc et de noir; la disposition des écailles blanches rappelle celle de *Stegomyia fasciata*. La trompe dans les deux sexes est épaisse, forte, et courbée en bas vers son 1/3 inférieur. Chez la femelle, les palpes mesurent environ le 1/4 de la trompe; les palpes du mâle sont droits et légèrement écartés vers le haut, dans le sens contraire de la trompe. Les individus des deux sexes se tiennent ordinairement sur les deux paires de pattes antérieures, le 9^e segment abdominal de la femelle est très rétracté.

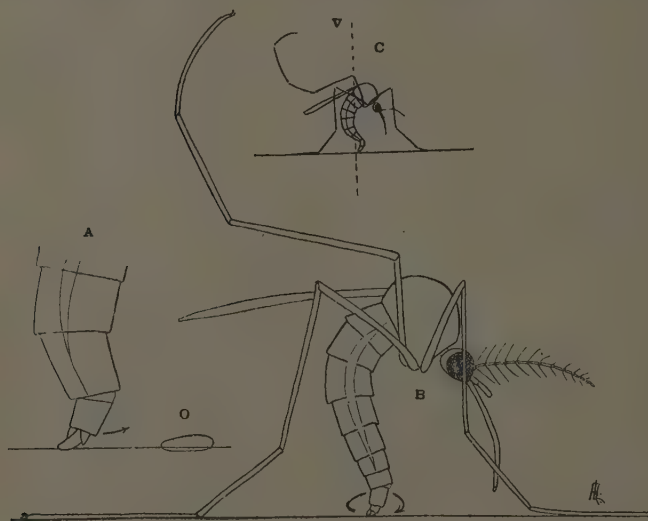
Armigeres obturbans est un moustique sténogame. Nous avons pu l'élever dans des cages de 40 × 40 × 60 cm. 48 heures après l'éclosion les adultes sont capables de copuler, mais les couples ne sont bien observés qu'à partir du 3^e jour. Mâle et femelle s'agitent au crépuscule (vers 19 heures en février), font de petits vols nuptiaux, comme les *Stegomyia*. Mais ici, les prises se font uniquement au vol, nous n'avons observé aucune copulation sur un support. Le mâle poursuit la femelle dans l'espace, la saisit par le dos, la contourne pour se placer vis-à-vis d'elle, joint son hypopigium à celui de la femelle, tout en évoluant dans l'air. L'acte dure à peu près 2 à 3 minutes, et les individus se séparent.

De temps en temps (un accouplement sur trois), nous avons vu des insectes accolés bout à bout, volant dans l'espace ou tombant à terre. Nous avons pu les observer plus en détail en nous approchant délicatement de la cage avec une faible lumière électrique. Une fois uni face à face, avec la femelle, le mâle, à cause peut-être du vol plus rapide de celle-ci, bascule en arrière par un mouvement de trapèze, et reste ainsi lié à elle dans une direction opposée. La femelle dirige alors le vol et emporte son conjoint qui continue à battre des ailes. Ce vol est lent, en droite ligne, soit dans le plan horizontal, soit dans un plan oblique, mais souvent le couple tombe lourdement à terre, fatigué peut-être par la résistance qu'offre le mâle, ainsi aéroporté. La copulation, même dans cette position, ne dure pas plus de 3 minutes.

Aucun accouplement bout à bout n'a été vu sur les parois de la cage, et aucune copulation n'est observée dans la journée.

Nous avons mentionné plus haut qu'*Armigeres obturbans* est anautogène. Un repas de sang est nécessaire pour l'oviposition, sinon l'insecte meurt 3 semaines après; malgré l'abondance d'eau

sucrée. Un seul repas de sang est suffisant, mais les femelles sont très agressives et piquent à toute heure du jour ou de la nuit. Elles se gorgent indifféremment sur l'homme, le cobaye, ou le poulet. La première ponte, qui est de 80 à 150 œufs, est effectuée 4 jours après le repas de sang. Une femelle que nous avons isolée, a pondu trois fois dans sa vie, après plusieurs repas de sang, le nombre d'œufs déposés diminue dans les deux dernières pontes. Un mois



A. Extrémité postérieure de l'abdomen d'*A. obturbans* pendant l'acte de ponte. Le 9^e segment abdominal montre l'écartement des cerques au passage de l'œuf.

O. Œuf déjà déposé.

B. La femelle, en position de ponte, tâte l'argile d'un mouvement circulaire avec l'extrémité de son abdomen

C. Attitude de la femelle en oviposition par rapport à la verticale, en pointillé, V.

après l'éclosion des adultes des deux sexes, aucun mâle n'a plus été vu vivant et la longévité des femelles, qui est plus grande, dure 1 mois et 14 jours dans les conditions expérimentales que nous avons utilisées (humidité à saturation, température 20°-25° C, eau sucrée, repas de sang deux fois par semaine).

L'acte de ponte d'*Armigeres obturbans* est intéressant à noter. Comme *Stegomyia fasciata* et *S. albopicta*, *A. obturbans* dépose isolément ses œufs sur nos pondoirs en argile, ou sur le rebord du cristalliseur de la cage, un peu au-dessus du niveau d'eau.

La ponte s'effectue à la fin de la journée. La femelle marche sur l'argile humide, sur ses deux premières paires de pattes, la dernière paire, très relevée sur son dos. Sa tête, penchée très bas sur la terre, forme, avec la trompe, une ligne presque verticale. Le thorax est incliné en avant. Quant à l'abdomen, il est incurvé vers le sol de cette manière : les trois ou quatre premiers anneaux sont dans le plan vertical, les anneaux qui suivent sont incurvés vers l'avant, tandis que le 8^e anneau fait un coude vers l'arrière. Cet anneau tâte l'argile par un mouvement circulaire, ou d'arrière en avant, pour choisir le point où l'œuf va être déposé (fig. B).

A ce moment, le 9^e segment, qui est très rétractile, se montre et découvre les deux cerques qui sont courts. L'oviscapte fouille l'argile, fait un mouvement d'arrière en avant, les cerques s'écartent et un œuf blanc sort par son extrémité effilée (fig. A). Quand le frottement d'arrière en avant du 9^e segment est terminé, l'œuf est déposé, l'extrémité céphalique sortant la dernière. Cet œuf s'agglutine immédiatement à l'argile.

La durée de la ponte de chaque œuf est de 4 secondes. L'animal se repose 2 à 3 secondes. Puis, par le même mécanisme, continue à pondre et dépose ainsi de 6 à 10 œufs. Il s'arrête alors, change de place par une translation latérale en marchant comme un crabe, tâte encore l'argile de son dernier anneau, et recommence son opération.

Nous avons pu observer une femelle qui a expulsé 112 œufs en 13 minutes et 4 secondes. La lumière électrique ne gêne pas celles qui ont commencé à déposer leurs œufs, mais elle fait fuir les femelles qui viennent à peine de se poser sur le pondoir.

Du mois de janvier 1939 au mois de juin 1940, nous avons pu obtenir plus d'une vingtaine de générations. Mais malheureusement, en juin 1940, nous avons perdu accidentellement la souche.

RÉSUMÉ

L'élevage d'*A. obturbans* peut se faire à Paris.

A l'état larvaire, il se développe admirablement dans des milieux contenant des déjections. Le cycle larvaire dure 13 jours.

Les adultes sont sténogames, vivent en cage de 40 × 40 × 60 cm. Ils ne sont pas autogènes et peuvent être indifféremment anthropophiles ou ornithophiles.

Nous décrivons la fécondation et l'oviposition de ce moustique. Les œufs déposés offrent une moindre résistance à la dessiccation que ceux des *Stegomyia*.

*Institut de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Paris.*

A PROPOS DU NOM A DONNER
A LA FILAIRE DE L'ONCHOCERCOSE.
ONCHOCERCA VOLVULUS
ET NON PAS *ONCHOCERCUS VOLVULA*

PAR ROBERT PH. DOLLFUS (*)

Notre collègue M. CONSTANT MATHIS, frappé du désaccord qui règne chez les divers auteurs, au sujet du nom que l'on donne à la filaire de l'Onchocercose humaine, a bien voulu me demander mon avis. Voici ma réponse :

D'après CH. JOYEUX et A. SICÉ (*Précis de Médecine coloniale*, 2^e édition, 1937, p. 416), il faudrait, selon F. A. INNES, orthographe *Onchocercus volvula* au lieu d'*Onchocerca volvulus*.

K. M. DIESING, créateur du genre, a écrit *Onchocerca* (voir DIESING in JOSEPH HERMANN, 1841, p. 200, note *) (1), il en a fait un nom féminin (générotype : *O. reticulata* Diesing, 1841), mais il n'a pas indiqué d'étymologie.

D'après M. NEVEU-LEMAIRE (*Traité d'Helminthologie médicale et vétérinaire*, 1936, p. 1147) *Onchocerca* viendrait de ὄγκος enflure et κέρκος queue et « d'après l'étymologie on devrait écrire *Onco-cerca* ».

Si *Onchocerca* était tiré de ὄγκος-ου tubérosité, crochet, ou bien de ὄγκη-ης crochet, il faudrait évidemment écrire *Oncocerca*, mais oncho est une contraction de ονχο, qui vient de ὄνυξ-ὄνυχος griffe ; l'orthographe de DIESING est donc justifiée. DIESING aurait pu écrire *Onchocercus* en transcrivant ἡ κέρκος-ου queue, substantif féminin, en *cercus*, mais il a préféré *cerca* et il en avait le droit. En effet si, en entrant en composition, les mots grecs subissent presque toujours des altérations et des changements de désinence casuelle et même de genre, la règle du changement de genre n'est pas absolue (2). Il n'y avait donc aucune faute à changer κέρκος en *cerca*, surtout pour former un mot auquel on assignait le féminin comme genre.

J'en arrive au nom d'espèce *volvulus*, proposé par RUD. LEUCKART, sans étymologie, in PATRICK MANSON (1892, p. 88, note) (3) :

(*) Séance du 14 mars 1945.

(1) *Österreichische medizinische Wochenschrift*. Wien, n° 9, 27-2-1841.

(2) Dans certains cas, il y a une règle toujours appliquée ; par exemple quand le premier terme du mot composé est une préposition, le second terme ne change pas de désinence et donne son genre au mot composé.

(3) *Transact. VIIIth internat. Congress of Hygiene and Demography*, Section I, Aug. 11, 1891, vol. I, London, 1892.

Par erreur typographique, au lieu de *volvulus*, on a imprimé *volvulas*.

Filaria volvulus. Le mot *volvulus* n'a pas de féminin : c'est un substantif masculin, c'est du latin médical (il est employé généralement à propos de l'intestin, il indique un pelotonnement, ce qui permet de comprendre son emploi à propos d'une filaire), ce n'est pas un adjectif que l'on pourrait accorder au féminin et c'est un mot tout à fait différent du diminutif latin *volvula* qui est un substantif féminin, ayant une toute autre signification. Le mot *volvulus* est donc parfaitement justifié et l'appellation *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1863), A. Railliet et A. Henry, 1910 étant correcte au point de vue de la grammaire comme au point de vue de l'étymologie, il n'y a pas lieu de la modifier.

Quand on désire corriger des désinences de noms génériques et spécifiques, il faut être extrêmement circonspect.

(Muséum National d'Histoire Naturelle. Paris).

TROUBLES DE LA VUE ET ONCHOCERCOSE CUTANÉE AU SÉNÉGAL

Par J. TISSEUIL (*)

Au Soudan en 1937 j'avais eu l'occasion, à l'Institut Central de la Lèpre à Bamako, d'examiner deux indigènes indemnes de lèpre, atteints d'onchocercose cutanée généralisée avec frottis positifs même du cuir chevelu. Cette affection cutanée s'accompagnait de troubles de la vue que j'attribuais à ce même parasite. Dans certains villages riverains de la Baoule du cercle de Kita existaient aussi beaucoup d'indigènes atteints de cécité. Je pensais que cette cécité devait se rattacher à cette même cause ? Je n'eus pas la possibilité de contrôler cette hypothèse.

Au Sénégal, en février 1944, l'Administrateur du cercle de Kédougou me signale une proportion importante, dans certains villages, d'indigènes atteints de troubles de la vue. Il ne paraît pas douteux avant examen que ces troubles chez un nombre anormal d'indigènes soient dus à l'onchocercose. Cette cause devient évidente à l'examen des habitants du petit village de Itato à 8 km. de Kédougou installé sur les bords de la Gambie. Ce village est situé à quelque 200 m. du fleuve qui court en ce point entre deux berges escarpées d'une dizaine de mètres de hauteur. Il comporte 50 habitants qui se décomposent en : 15 enfants de 0 à 10 ans, 17 hommes et 18 femmes.

(*) Séance du 14 mars 1945.

Parmi ces habitants 19 n'ont pas de symptômes d'onchocercose, tandis que 31 adultes, 17 hommes et 14 femmes ont des symptômes cutanés certains. Sur les lombes la peau est épaissie, plissée, sèche, rugueuse.

Trois étaient porteurs de kystes cutanés.

Des frottis ont été prélevés chez 10 indigènes atteints de troubles de la vue ; ces 10 frottis contiennent des microfilaires plus ou moins nombreuses.

Chez 5 hommes et 3 femmes la vue est plus ou moins diminuée et 3 sont aveugles.

Chez la majorité, les lésions oculaires atteignent les milieux antérieurs, le cristallin est trouble, les cornées irrégulièrement ou complètement opaques, sans atteindre les paupières.

Chez les hommes : l'un âgé de 45 ans présente des taies sur les cornées, un autre de 55 ans, de l'opacité des cornées, deux autres âgés de 45 ans n'ont pas de lésion apparente de la cornée ni du cristallin, mais des troubles de la vue avec démarche hésitante ; chez un adulte de 45 ans, l'œil droit est réduit à un moignon, la cornée gauche recouverte de deux opacités triangulaires à base périphérique ; un dernier âgé de 25 ans est aveugle sans lésion apparente des yeux, il ne voit plus depuis 6 ans, il aurait eu d'abord une conjonctivite et aurait perdu la vue d'un seul coup ; il n'a aucun trouble de la statique, le liquide céphalo-rachidien ne contient aucun élément cellulaire ni parasite, pas de microfilaire dans des frottis, de conjonctive bulbaire, de ganglion inguinal, de sang, les frottis de peau lombaire contiennent de nombreuses microfilaires.

Chez les femmes, l'une a des cornées floues, des pupilles légèrement dilatées et des cornées troubles ; une des cornées troubles avec nystagmus ; une autre des pupilles ponctiformes qui ne réagissent pas à la lumière ; une, la vue très diminuée avec cornées floues ; une dernière est aveugle avec opacité complète des cornées en cônes, avec nystagmus.

Conclusions. — Dans certains villages du cercle de Kédougou installés aux bords de rivière ou de la Gambie, une proportion anormale d'habitants est atteinte de troubles de la vue avec de fréquentes lésions des milieux antérieurs de l'œil.

Sur les 50 habitants du village d'Itato, 62 o/o sont porteurs de symptômes cutanés d'onchocercose avec présence de microfilaires dans les dix frottis de peau prélevés et 22 o/o sont atteints de troubles de la vue, qui doivent être dus à l'onchocercose.

Le Gérant : G. MASSON

OUVRAGES, MONOGRAPHIES ET PUBLICATIONS DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

- *C. R. des séances de l'Académie des Sciences Coloniales, Paris, 1944, n° 12, séances des 1^{er} et 15 déc.*
- ROBEQUAIN (Ch.). — La répartition des hommes en Afrique occidentale et équatoriale (Présentation d'une carte au 5.000.000^e), pp. 609-615. 1945, n°s 1-2, séances des 5 et 19 janv. et des 2 et 16 fév.
- BOUET (G.). — Le médecin-général inspecteur des troupes coloniales JULES EMILY, pp. 20-25.
- RAPPORT SUR LE FONCTIONNEMENT DE L'INSTITUT PASTEUR DU MAROC. Année 1943.
-

SOMMAIRE DES PÉRIODIQUES DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

[42] *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.*

1942, XXXI, n°s 3-4, déc.

- BURNET (E.), CABASSO (V.), CUENOD (A.) et NATAF (R.). — Inoculations expérimentales du virus trachomateux, pp. 165-178.
- BURNET (E.) et CABASSO (V.). — Observations sur la *Rickettsia conjunctivæ* de Coles et sur l'autre microorganisme semblable de la conjonctive du mouton, pp. 179-184.
- BERGE (Ch.), AUDOYE (H.) et FAUCONNIER (J.) (Hôpital maritime de Sidi Abdallah). — Présence du typhus murin dans la région de Ferryville, pp. 185-193 (2 p. bibliogr.).
- BURNET (E.) et CABASSO (V.). — Action des extraits huileux filtrés de bacilles acido-résistants (Huile de paraffine et B. de Stéphanisky), pp. 194-196.
- BERGE (Ch.). — Étude bactériologique d'un bacille de Frisch isolé du premier cas de rhinosclérome publié en Tunisie, pp. 197-202 (réf. bibliogr.).
- CABASSO (V.) et ROUSSEL (H.). — Essai d'explication du phénomène dit « Eaux rouges » du lac de Tunis, pp. 203-211.
- NATTAN-LARRIER (L.), RONCHESI (A.-D.) et STEEG (L.). — Les Infections expérimentales du Mériion par *Leishmania donovani*, pp. 212-221.
- BANCE (J.). — Contribution à l'étude comparée des bacilles tuberculeux B. C. G., humain, bovin et aviaire, cultivés sur milieu de Sauton (*fin*), pp. 222-269 (12 fig., 1 pl.) (1 p. réf. bibliogr.).
- BERGE (Ch.). — Sur la vaccination antitypho-paratyphoïdique préventive, pp. 270-292.
- BALOZET (L.). — Vaccination antivariolique par le vaccin de culture sur la chorio-allantoïde de l'embryon de poulet, pp. 290-292.
- BURNET (E.). — Essai de la valeur alimentaire d'une farine de germes de blé, pp. 293-301.
- MOREAU (J.) et ARDRY (R.). — Un aliment nord-africain : le Couscous, composition, fabrication, préparation, pp. 302-310.
- SEURAT (L. G.). — Faune des eaux continentales de la Tunisie, eaux souterraines, pp. 311-335 (3 fig.) (2 p. bibliogr.).

- MATHIS (M.). — Technique d'élevage des souris blanches, pp. 336-340.
 LEFEBVRE (Méd.-Comm'), Hôpital de Porto Novo. — Un cas de Kala-azar observé à Porto Novo (Dahomey) contracté en Tunisie, pp. 341-343.
 BAUGÉ. — Quelques cas de paludisme sans fièvre, pp. 344-346.
 BAUGÉ. — Thérapeutique de l'envenimation au Djerid, pp. 347-351.

[43] *The American Journal of Tropical Medicine, Baltimore, U. S. A.*

1941, XXI, n° 1, janv.

- WILLIAMS JR. (L. L.). — Le paludisme sur la haute route Chine-Birmanie (Malaria on the China Burma Highway), p. 1-11.
 BUTLER (CH. S.). — Quelques contributions des médecins officiers de la marine des Etats-Unis à la science (Some contributions of United States naval medical officers to science), p. 13-34.
 FAUST (E. C.). — L'Amibiase décelée dans des cas mortels par autopsie sur la population de la Nouvelle Orléans (Amebiasis in the New Orleans population as revealed by autopsy examination of accident cases), p. 35-48.
 JOHNSON (C. M.). — Observations sur les infections naturelles d'amibes *Entamoeba histolytica* chez les singes *Ateles* et *Rhesus* (Observations on natural infections of *Entamoeba histolytica* in *Ateles* and *Rhesus* monkeys), p. 49-58, 4 fig.
 SNYDER (T. L.), MELENEY (H. E.). — L'excystation d'*Entamoeba histolytica* dans des milieux bactériologiquement stériles (The excystation of *Entamoeba histolytica* in bacteriologically sterile media), p. 63-72, 2 pl.
 SMITHBURN (K. C.), MAHAFFY (A. F.) et PAUL (J. H.). — La fièvre de Bwamba et son virus causal (Bwamba fever and its causative virus), p. 75-90.
 KUMM (H. W.). — Les œufs de quelques Anophélines de Costa-Rica (The eggs of some Costa Rican Anophelines), p. 91-98, 4 pl.
 BATES (M.). — Etudes de la technique de l'élevage des larves d'Anophélines (Studies in the technique of raising Anopheline larvæ), p. 103-122.
 HILL (R. B.), CAMBOURNAC (F. J. C.). — Irrigation intermittente des cultures de riz et son effet sur la récolte, la consommation de l'eau et la reproduction d'Anophèles (Intermittent irrigation in rice cultivation, and its effect on yield, water consumption and anopheles production), p. 123-144.
 MALTANER (E.). — Réaction des sérums venant de pianiques dans les réactions quantitatives de déviation du complément pour la syphilis et la tuberculose (Reaction of sera from patients with yaws in quantitative complement-fixation tests for syphilis and tuberculosis), p. 145-150.
 BECKMAN (H.). — Une méthode dérivée expérimentalement pour la détermination du degré de l'infection dans le paludisme aviaire (An experimentally derived method for determining the degree of infection in avian malaria), p. 151-157, 5 fig.
 GRAHAM (C. F.). — Un procédé de diagnostic de l'infection par *Enterobius* (A device for the diagnosis of *Enterobius* infection), p. 159-161, 4 fig.

1941, XXI, n° 2, mars.

- DYER (R. E.). — Conférence CHARLES FRANKLIN CRAIG pour 1940 : La prévention des fièvres exanthématiques (The CHARLES FRANKLIN CRAIG Lecture for 1940. The Control of typhus fever), p. 163-183, 2 fig.
- CASTANEDA (M. R.), CARDENAS (C. C.). — Traitement des brucelloses par des antigènes à *Brucella* (Treatment of brucellosis with *Brucella* antigens), p. 185-190.
- CLARK (H. C.), KOMP (W. H. W.), JOBBINS (D. M.). — Dix ans d'observations du paludisme au Panama, au cours d'un traitement continu à l'Atabrine et la Plasmochine, en relation avec la fréquence des variations de l'index parasitaire (A tenth year's observations on malaria in Panama, with reference to the occurrence of variations in the parasite index, during continued treatment with Atabrine and Plasmochine), p. 191-216, 15 tabl.
- TOONE Jr. (E. C.). — Des observations cliniques sur l'insuffisance rénale dans la fièvre hémoglobinurique (Clinical observations on the renal insufficiency in blackwater fever), p. 217-221, 1 fig.
- BOYD (M. F.). — Un aperçu historique sur la durée du paludisme en Amérique du Nord (An historical sketch of the prevalence of malaria in North America), p. 223-244, 2 fig.
- BOYD (M. F.), PROSKE (H. O.). — Observations sur les protéines du sang au cours des infections paludéennes (Observations on the blood proteins during malaria infections), p. 245-260, 6 graph., 5 tabl.
- ROBINSON (S.), DILL (D. B.), WILSON (J. W.), NIELSEN (M.). — Adaptation des Blancs et des Noirs à un travail prolongé dans la chaleur humide (Adaptations of white men and negroes to prolonged work in humid heat), p. 261-287, 6 tabl., 2 fig.
- JOHNSON (C. M.). — La trypanosomiase bovine au Panama (Bovine trypanosomiasis in Panama), p. 289-297, 2 tabl., 1 fig.
- BUGHER (J. C.). — L'utilisation des jeunes souris dans les études sur la fièvre jaune (The use of baby mice in yellow fever studies), p. 299-307, 5 tabl.
- BUGHER (J. C.), BOSHELL-MANRIQUE (J.), ROCA-GARCIA (M.), GILMORE (R. M.). — La sensibilité à la fièvre jaune des vertébrés de la Colombie orientale. I. Marsupiaux (The susceptibility to yellow fever of the vertebrates of Eastern Colombia. I. Marsupialia), p. 309-333, 7 tabl., 1 fig.
- WOOD (F. D.), WOOD (SHERWIN F.). — Connaissances actuelles de la distribution de *Trypanosoma cruzi* chez les animaux réservoirs de virus et chez les insectes vecteurs (Present knowledge of the distribution of *Trypanosoma cruzi* in reservoir animals and vectors), p. 335-345.

1941, XXI, n° 3, mai.

- PARKER (R. R.). — La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses : résultats de quinze ans de vaccination préventive (Rocky Mountain spotted fever : Results of fifteen years' prophylactic vaccination), p. 369-383, 2 graph., 1 tabl.
- SELLARDS (A. W.). — Immunisation contre la fièvre jaune avec des considérations sur les effets de la souche neurotrophe virulente sur le système nerveux central des singes (Immunization against yellow fever

- with a consideration of the effects of a virulent neurotropic strain on the central nervous system of monkeys), p. 385-397, 1 tabl.
- MUELLER (J. F.), COULSTON (F.). — Infection humaine expérimentale avec la larve sparganique de *Spirometra mansonoides* (Mueller, 1935) (Experimental human infection with the sparganum, larva of *Spirometra mansonoides* (Mueller, 1935), p. 399-425, 7 fig.
- BURT (K. L.), KETCHUM (H. M.). — La classification des souches de *Candida* (*Monilia*) isolées de la salive (The classification of strains of *Candida* (*Monilia*) isolated from sputum), p. 427-446, 2 tabl.
- KESSEL (J. F.). — Observations récentes de l'infection à *Coccidioides* (Recent observations on *Coccidioides* infection), p. 447-453, 3 tabl.
- BISPHAM (W. N.). — Les réactions toxiques après l'administration de l'atabrine dans le paludisme (Toxic reactions following the use of atabrine in malaria), p. 455-459.
- SOONG (H. Y.), ANDERSON (H. H.). — Le titrage des médicaments dans la leishmaniose expérimentale (The evaluation of drugs in experimental leishmaniasis), p. 461-467.
- HAWKING (F.). — La résistance au médicament acquise pendant le traitement de la maladie du sommeil avec la tryparsamide et le 205 Bayer (Drug resistance acquired during the treatment of sleeping-sickness with tryparsamide and with Bayer 205), p. 469-479, 3 tabl.
- SAUNDERS (G. M.). — Une comparaison de la fréquence de la filariose (*Wuchereria bancrofti*) dans les îles de Saint-Thomas et de Saint-Croix (A comparison of the incidence of filariasis (*Wuchereria bancrofti*) in the islands of St. Thomas and St. Croix), p. 481-485, 3 tabl.
- MILAM (D. F.), WILKINS (W.). — Concentrations de vitamines C dans le plasma chez un groupe d'enfants avant et après des changements de régime diététique (Plasma vitamin C levels in a group of children before and after dietetic adjustment), p. 487-491, 1 tabl.
- MC IVOR (B. G.), CHERNEY (L. S.). — Etudes de la désensibilisation des piqûres d'insectes (Studies in insect bite desensitization), p. 493-497.
-